

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES DU MERCURE
UTILISÉS EN PHARMACIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le 30 Juin 1921

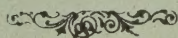
PAR

Jean WEBER

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université de Montpellier (Mention Pharmacie)

JURY : } MM. P.-J. TARBOURIECH, Professeur, *Président*,
 } ASTRUC, Professeur,
 } FAUCON Agrégé, *Assesseurs*



MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
RUE FERDINAND-FABRE ET QUAI DU VERDANSON

1921

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES DU MERCURE
UTILISÉS EN PHARMACIE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES DU MERCURE

UTILISÉS EN PHARMACIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le 30 Juin 1921

PAR

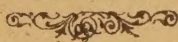
Jean WEBER

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE



Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université de Montpellier (Mention Pharmacie)

JURY : { MM. P.-J. TARBOURIECH, Professeur, *Président*.
 { ASTRUC, Professeur,
 FAUCON, Agrégé, { *Assesseurs*.



MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

RUE FERDINAND-FABRE ET QUAI DU VERDANSON

1921

Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM. G. MASSOL (*, I. P. ☉)	<i>Doyen.</i>
FONZES-DIACON (*, I. P. ☉). . . .	<i>Assesseur.</i>
N.	<i>Secrétaire.</i>
GOT (I. P. ☉) et IZARD (I. P. ☉)	<i>Secrétaires honoraires.</i>

PROFESSEURS

MM. L. COURCHET (I. P. ☉). . . .	{ <i>Histoire naturelle des médicaments. Botanique.</i>
G. MASSOL (*, I. P. ☉)	<i>Physique appliquée.</i>
C. ASTRE (I. P. ☉)	<i>Chimie organique.</i>
H. IMBERT (I. P. ☉)	<i>Analyse chimique.</i>
H. FONZES-DIACON (*, I. P. ☉)	<i>Chimie minérale.</i>
A. ASTRUC (I. P. ☉)	{ <i>Pharmacie galénique et industrielle.</i>
P.-J. TARBOURIECH (*, I. P. ☉)	<i>Pharmacie chimique.</i>
A. JUILLET (A. ☉)	<i>Matière médicale.</i>

PROFESSEUR HONORAIRE

M. F. JADIN (I. P. ☉), doyen de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

CHARGÉS DE COURS

MM. H. IMBERT (I. P. ☉).	<i>Toxicologie.</i>
A. ASTRUC (I. P. ☉)	<i>Hydrologie.</i>
P.-J. TARBOURIECH (*, I. P. ☉)	<i>Chimie biologique.</i>
A. JUILLET (A. ☉)	<i>Zoologie pharmaceutique.</i>
M.-A. FAUCON (A. ☉)	{ <i>Fonctions en chimie organique.</i>
E. CANALS	<i>Botanique cryptogamique.</i>
MOYE, prof. Fac. Droit (I. P. ☉)	<i>Législation pharmaceutique.</i>

AGRÉGÉS

MM. M.-A. FAUCON (A. ☉). . .	
E. CANALS, chargé d'agrégation.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. M.-A. FAUCON (A. ☉)	<i>Physique.</i>
L. FARRÉ (A. ☉)	<i>Chimie et Pharmacie.</i>
E. DALMIER.	<i>Histoire naturelle.</i>

NOTA. — L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR TARBOURIECH

*Hommage de vive reconnaissance
et d'attachement très profond.*

J. WEBER.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ASTRUC

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÈGE FAUCON

Hommage respectueux

J. WEBER.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES DU MERCURE

UTILISÉS EN PHARMACIE

INTRODUCTION

Les combinaisons organiques ont le plus vaste horizon et ce n'est pas là le moindre de leurs attraits. Les liaisons les plus variées, les greffages les plus nombreux y produisent sans cesse les plus intéressantes nouveautés.

Les combinaisons des corps organiques, en particulier, avec des éléments minéraux ont produit les plus utiles effets. Leur expérimentation pharmaceutique, déjà ancienne, a révélé, chez elles, d'exceptionnelles qualités thérapeutiques. Elle a montré aussi et surtout que l'association intime d'un composé organique avec des bases minérales possédait de remarquables avantages biologiques sur les sels minéraux formés avec la même base active. L'observation est générale, en effet, que les éléments métalliques lorsqu'ils sont profondément combinés à des molécules organiques possèdent une valeur thérapeutique sou-

vent supérieure à celle des produits purement salins en même temps que se trouvent réduites au minimum leurs actions secondaires : causticité, toxicité, irritabilité à l'égard du tube digestif, dont les effets sont parfois si fâcheux avec les composés minéraux.

Le mercure, qui joue en thérapeutique un rôle de premier plan et qui est parfois le spécifique indispensable à certaines médications, a donné des combinaisons organiques dont quelques-unes sont connues depuis assez longtemps.

Au milieu du ^{xix}^e siècle, Decet signalait déjà les combinaisons de l'oxyde jaune de mercure avec l'oxamide, avec l'urée et avec l'antipyrinè. Il est vrai qu'à ce moment-là on ne les trouvait pas supérieures aux produits minéraux. On ne les avait pas suffisamment expérimentées.

Depuis lors, la chimie organique a fait de la lumière de toutes parts et à peu près toutes les fonctions organiques ont été combinées au mercure avec des succès différents, mais certaines avec des résultats exceptionnellement satisfaisants : le benzoate de mercure, les cyanure et oxycyanure par exemple, en sont l'éclatante confirmation.

Toutes ces combinaisons mercurielles forment une série énorme et je me suis attaché à la seule étude des composés phénoliques dont certains ont l'actualité pour eux et dont l'intérêt pharmacologique, en tout cas, est parmi les plus intéressants. Ces composés associent, en effet, deux antiseptiques éminents et les exemples ne manquent pas, en pharmacologie, où deux antiseptiques associés exacerbent réciproquement leur activité propre.

Ces composés si actifs n'ayant fait l'objet jusqu'ici que d'études isolées, il était intéressant de les grouper chimiquement, puis d'étudier la composition et les propriétés de chacun d'entre eux afin de pouvoir mieux les apprécier

individuellement par comparaison et de pouvoir dégager ensuite de l'ensemble des considérations générales.

Il était intéressant surtout d'essayer de mettre au point les diverses méthodes qui ont été proposées pour le dosage du mercure dans ces produits dont les plus remarquables joignent à tous leurs avantages thérapeutiques l'inconvénient analytique de « dissimuler » le mercure à ses réactifs.

Dans cette étude critique des diverses méthodes de dosage, j'aurai toujours le but de rechercher celles qui doivent être choisies par le pharmacien praticien dans l'examen des produits chimiques que la droguerie lui livre.

Cette étude générale et cette mise au point des méthodes de dosage paraît se justifier d'autant mieux que notre Pharmacopée officielle ne porte aucun de ces dérivés mercuriels des phénols dont l'emploi est pourtant de plus en plus courant et au sujet desquels le pharmacien ne peut trouver que des renseignements très épars.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE GENERALE DES DERIVES PHENOLIQUES DU MERCURE

Une classification chimique permettra de voir d'un coup d'œil les dérivés phénoliques du mercure connus à ce jour et dont l'étude fera l'objet de ce travail.

En allant du simple au composé, on peut les grouper de la façon suivante:

- | | | |
|---|---|--|
| 1° <i>Phénolate de mercure</i>
<i>et ses dérivés.....</i> | { | chlorophénolates de mercure.
bromophénolates de mercure.
iodophénolates de mercure.
nitrophénolates de mercure. |
| 2° <i>β naphtolate de mercure</i>
<i>et ses dérivés.....</i> | { | chloronaphtolates de mer-
cure.
acétate et β naphtolate mixte
de mercure. |
| 3° <i>Thymolate et thymolacétate de mercure.</i> | | |
| 4° <i>Dérivés des phénols sulfonés.....</i> | { | hydrargyrol.
astérol.
phénégol.
hermophényl. |
| 5° <i>Dérivés des phénols sulfonés</i>
<i>et iodés</i> | { | sozoiodolate de mercure.
meriodin.
hydrargyroseptol. |

- | | |
|----------------------------|---|
| | $\left\{ \begin{array}{l} \text{résorcinoacétate de mercure.} \\ \text{gaiacolorthosulfonate de mercure.} \\ \text{tannates de mercure.} \\ \text{gallates de mercure.} \\ \text{mercurochrome 220.} \end{array} \right.$ |
| 6° Dérivés mercuriels | |
| des diphénols et des | |
| polyphénols | |
| 7° Dérivés mercuriels des | $\left\{ \begin{array}{l} \text{salicylates de mercure.} \\ \text{salicylarsinate de mercure.} \end{array} \right.$ |
| acides-phénols | |
| 8° Dioxudiamercuriobenzol, | |

1° Phénolate de mercure. — Ses dérivés

PHÉNOLATE DE MERCURE. — Le dérivé phénolique du mercure le plus simple de constitution et qui a été, de ce fait, parmi les premiers tentés, est le phénolate de mercure.

Boriani, pharmacien à l'hôpital de Bologne, indique en 1886 (1) qu'on obtient ce composé en traitant le phénate de potassium par le sublimé, ces deux produits en solution aqueuse. Le précipité obtenu, d'abord orangé, devient peu à peu jaune pâle et, desséché, il conserve une légère odeur d'acide phénique.

Dollari Gherardo (1) indique de dissoudre 13 gr. 21 de phénate de potassium et 27 gr. 10 de bichlorure de mercure dans l'eau et de verser la solution de sublimé dans celle de phénate. Le précipité se dépose; on le lave ensuite jusqu'à ce que les eaux de lavage ne contiennent plus de sublimé.

A la suite de ces deux auteurs, le commerce a offert des dérivés qui diffèrent assez les uns des autres, à la fois comme apparence physique et comme teneur en mercure;

(1) *Rivista clinica et terapeutica*, n° 6, 1886; d'après les *Nouveaux Remèdes*, 1886, t. XI, p. 548.

ils diffèrent, en effet, comme titre en mercure de 56,28 % à 51,08 %. Le composé qui contient 51,08 % de mercure a été livré par Merck qui n'a pas indiqué les détails de sa préparation. Il se présente sous l'aspect d'aiguilles cristallines incolores.

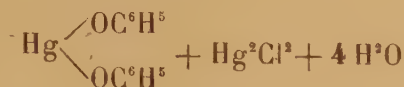
Devant les variations de ces composés commerciaux, H. Andrès (1) a cherché à obtenir un produit nettement défini. Pour cela, il indique de préparer d'abord un phénolate de potassium en dissolvant dans l'alcool à 90° 94 parties de phénol cristallisé et 56 parties de potasse pure. Cette solution alcoolique est évaporée au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse et desséchée ensuite sous la cloche à acide sulfurique. On dissout alors 100 grammes de phénolate de potassium dans de l'alcool à 95° et on ajoute à cette solution une solution alcoolique de 112 grammes de sublimé. Le précipité orangé obtenu de cette façon est lavé avec de l'alcool jusqu'à ce que le liquide filtré ne donne plus de trouble sous l'hydrogène sulfuré. Le produit, desséché, dans l'exsiccateur à acide sulfurique, se présente sous la forme d'une poudre amorphe de couleur rouge brique. Il se dissout facilement dans l'acide chlorhydrique et la solution, additionnée de potasse, laisse déposer de l'oxyde de mercure jaune. Le composé est insoluble dans l'eau, le chloroforme, l'éther éthylique et l'alcool. Il renferme environ 51,68 % de mercure, quantité bien voisine de la quantité théorique qui est de 51,81 %.

A peu près à la même époque, en février 1888, M. Pouchet affirmait (2), à l'Académie de Médecine, qu'il avait obtenu des combinaisons de phénol, du naphthol et de l'an-

(1) *Ueber das Quecksilber phénolat*; *Pharm. Zeitschrift f. Russland*, XXVII, 1888, p. 265; d'après le *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1889, p. 62.

(2) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1894, t. XXIX, p. 227.

throl avec le mercure et avec le calomel auxquelles il donnait la formule type ci-après :



Les résultats obtenus par les auteurs précédents sont mis en doute par les travaux que M. Désesquelle a effectués, en 1893, au laboratoire Béhal (1). Il ressort de ces travaux que, aucun des phénolates de mercure du commerce, analysés par M. Désesquelle, ne répond à la formule théorique et que tous contiennent, en quantité notable, de l'oxyde mercurieux ou du chlore dans leur molécule.

La quantité de chlore combiné à la molécule phénolate diminue à mesure qu'on augmente la proportion de phénolate de potassium mis en réaction. Lorsqu'on met en œuvre une molécule de bichlorure de mercure pour huit de phénolate de potassium, le chlore disparaît et on obtient un hydroxyphénolate de mercure, de formule :



M. Désesquelle n'a pas pu arriver à préparer le phénolate de mercure qui réponde à la formule théorique suivante : $\text{Hg (OC}^6\text{H}^5)^2$ et il attribue son insuccès à un phénomène de dissociation.

Comme cet auteur n'a essayé ses préparations qu'en solution aqueuse, il est permis de penser que la dissociation se produirait moins facilement dans le milieu alcoolique de H. Andrès.

L'affirmation de ce dernier, en tout cas, qui dit avoir

(1) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1894, t. XXIX, p. 227.

obtenu un produit contenant 51,68 % de mercure indiqué bien qu'il est arrivé très près de la formule théorique où la proportion de mercure est de 51,81 %.



En 1903, Ed. Hirschsohn (1) indique qu'on obtient un phénate de mercure irréprochable en dissolvant 20 grammes de phénol dans 40 cc. d'eau et 8 grammes de soude et en versant dans cette solution, chauffée à l'ébullition, une solution de 27 grammes de sublimé dans 600 cc. d'eau distillée.

Le produit doit être lavé jusqu'à ce que les eaux de lavage ne présentent plus les réactions des chlorures. Il est soluble dans une solution à 10 % de soude et se présente en cristaux incolores.

Au point de vue thérapeutique, Gamberini (2) a essayé les préparations de Boriani et de Dollari Gherardo dans la syphilis sous forme de pilules dosées à 0 gr. 02 et revêtues d'un extrait de baume de tolu. On les prescrit à la quantité de 2 à 6 par jour. Au-delà, l'auteur signale des symptômes d'intolérance tels que le ptyalisme et l'entéralgie. Ce composé serait un puissant médicament, agissant à la fois par le phénol et par le mercure.

Il a été expérimenté en injections hypodermiques mais la douleur qu'il provoque l'a fait abandonner (3). M. Dé-

(1) *Pharmaceutisch Centr.*, 1903, p. 921; d'après *Nouveaux Remèdes*, 1905, p. 143, t. XXI.

(2) *Rivista italiana di terapia e igiene*, 1886, n° 3, d'après *Nouveaux Remèdes*, 1889, p. 38, t. V.

(3) *Rivista clin. e terapeut.*, 1886, n° 6, d'après *Nouveaux Remèdes*, 1886, t. II, p. 548.

(3) *Nouveaux Remèdes*, t. V, 1889, p. 732.

(3) *Nouveaux Remèdes*, 1889, p. 39, t. V.

sesquellé a indiqué que l'hydroxyphénolate de mercure est presque aussi antiseptique que le sublimé et beaucoup moins toxique. (Voir plus loin p. 22.)

Le phénolate de mercure dont la composition intime n'a pas été bien définie paraît être tombé en désuétude et la bibliographie de son application thérapeutique est très réduite.

Chloro, Bromo, Iodo et Nitrophénolsmercure

Devant la difficulté de la préparation du phénolate de mercure, on a songé à fixer dans le noyau benzénique des éléments tels que le chlore, le brome ou les résidus nitrés qui, étant fortement électro-négatifs, donnent des propriétés plus acides.

On est ainsi arrivé à fixer plus facilement le mercure et on a fait de la sorte des chloro, des bromo, des nitrophénols mercure.

CHLOROPHÉNOLATES DE MERCURE ET BROMOPHÉNOLATES. — M. Désesquelle a préparé des chlorophénolates de mercure divers selon les proportions de phénolate de potassium et de bichlorure de mercure qu'il a mis en réaction (1).

Lorsqu'on fait agir une solution aqueuse de 1 molécule de phénolate potassique sur une solution de 1 molécule de sublimé à froid on obtient un précipité rouge brique qui contient 74 % de mercure et 8 % de chlore.

Si les solutions ont été chauffées avant de les faire entrer en réaction, on a un précipité moins foncé qui blanchit ensuite; c'est le sublimophénol de Désesquelle qui contient

(1) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1894, p 227, t. XXIX.

59,86 % de mercure et 11,11 % de chlore et qui répond à la formule ci après : $\text{Hg. Cl. OC}^6\text{H}^5$.

Si l'on fait réagir deux parties de phénolate sur une de sublimé, on a un précipité blanc qui accuse 64,12 % de mercure et 3,62 % de chlore.

4 molécules de phénolate pour 1 de sublimé donnent un produit tenant 59,57 % de mercure et 3,42 % de chlore.

La quantité de chlore que conserve le phénolate de mercure diminue à mesure qu'il y a davantage de phénolate de potassium en réaction jusqu'à la limite de 8 parties de phénolate pour une de bichlorure de mercure où le chlore disparaît totalement de la molécule finale.

Les brevets allemands Farben Fabriken, Fr. Bayer et Co, Elberfeld, 234 (1), ont signalé le parachlorophénol mercure, mais on ne trouve aucune autre trace de ce produit dans la littérature scientifique.

Le tribromophénolmercure a de même une littérature très réduite; on le prépare en traitant le sel de sodium du tribromophénol par le nitrate de mercure.

NITROPHÉNOLATES DE MERCURE. — Les nitrophénols mercure ont été beaucoup plus étudiés.

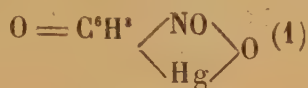
Les brevets Bayer D. R. P., 234-851 (2) indiquent de les préparer en chauffant les halogénonitrophénols avec l'oxyde ou les sels de mercure en présence d'un dissolvant ou même sans dissolvant.

Les phénols mercure nitrés sont des sels colorés du jaune clair au rouge et sont considérés comme des composés quinoïdiques du type $(\text{C}^6\text{H}^4. \text{O. NO}^2)^2 \text{Hg}$. Chauffés avec l'eau, ces composés donnent des dérivés mercuriques

(1) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 7^e série, 1912, t. VI, p. 433.

(2) *Nouveaux Remèdes*, 1911, p. 523, t. XXVII.

de formule: $O = C^6H^3 \cdot NO^2H$. $HgOH$ et susceptibles de former des sels: $O \cdot C^6H^3 \cdot NO^2M$. $HgOH$, des chlorures $O \cdot C^6H^3 \cdot NO^2M$. $HgCl$ et des anhydrides



A. Hantzsch et Auld (1) qui ont étudié les composés mercuriels des nitrophénols signalent en outre:

1° *Des dérivés du trinitrophénol 2-4-6* dont l'anhydride n'est pas décomposable par le sulfhydrate d'ammoniaque, ni par l'iodure de potassium, ni par la soude.

2° *Des dérivés du dinitrophénol 2-4* dont l'anhydride s'obtient en chauffant le dinitrophénol avec l'oxyde de mercure.

3° *Des dérivés du paranitrophénol.*

4° *Des dérivés de l'orthonitrophénol.*

Il existe aussi l'acétate de paranitrophénolmercure qui se prépare (2) en faisant agir, en proportions moléculaires l'acétate de mercure en solution aqueuse sur du paranitrophénolsodé dissous dans l'eau bouillante. Il se présente en aiguilles incolores, tenant 50,10 % de mercure.

Si on dissout ce composé dans la soude étendue et qu'on traite rapidement par un courant de gaz carbonique on en précipite l'oxyde (brevet Baeyer) qui contient 59,50 % de mercure.

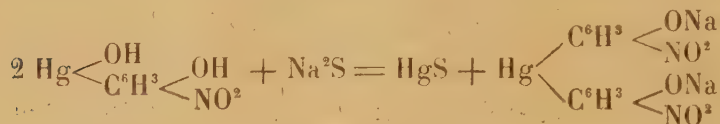
En faisant agir le monosulfure de sodium sur cet oxyde de paranitrophénolmercure, à l'ébullition, on obtient un

(1) A. Hantzsch et Auld. *D. ch. G.*, t. XXXIX, p. 1105, 1906; d'après le *Bulletin de la Société chimique*, 1906, t. XXXVI, p. 1369.

(2) Brevets Baeyer, *D. R. P.*, 234-851; d'après le *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1912, t. VI, p. 433.

précipité de sulfure de mercure et la solution retient le dérivé sodique du mercurophénoldinitré qui, par refroidissement, donne des aiguilles d'un beau rouge grenat.

La réaction qui se produit est la suivante (1) :



MM. Fourneau et Vila qui ont étudié ces composés, ont signalé l'échec certain de cette préparation si on emploie des solutions trop diluées ou un excès de réactifs.

Des solutions trop diluées et surtout la présence d'un excès de réactifs donnent, d'après ces auteurs, le chlorure d'orthonitrophénolmercure.

Pour avoir, avec un bon rendement, le *mercure dinitrophénol sodé*, ils indiquent la préparation suivante :

« L'oxyde de mercure nitrophénol humide est mis en suspension dans l'eau. On y ajoute la soude nécessaire et on filtre pour séparer un léger louche. Pour 272 gr. d'hydrate correspondant à 64 gr. d'oxyde de mercure nitrophénol sec il faut 8 gr. de soude... On ajoute alors une molécule de sulfure de sodium pour une molécule d'oxyde... L'addition de sulfure provoque la formation d'un précipité rouge orangé et bientôt toute la liqueur se prend en une masse cristalline. On chauffe au bain-marie pendant trois heures... Tout le sulfure s'est déposé dans le fond et le liquide jaune sus-jacent est d'une parfaite limpidité. La liqueur filtrée contient le composé sodique du dérivé mercuriel dicyclé. Par refroidissement de la solution, ce sel cristallise en aiguilles rouge grenat ».

L'intérêt de l'orthodinitrophénolmercure réside surtout

(1) MM. Fourneau et Vila, Institut Pasteur, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1912, p. 433, t. VI.

dans le fait qu'il est le point de départ de la préparation du dioxydiaminomercurobenzol. (Voir plus loin.)

Les dérivés mercuriels des halogéno ou des nitrophénols ont été employés en thérapeutique. Les brevets Baeyer D. R. P., 234-914 (1), signalent qu'ils ont une action désinfectante supérieure à celle du sublimé corrosif dans plusieurs cas, principalement en présence de sérum ou de savon.

Le tribromophénacétate de mercure qui contient 29,31 % de mercure a été proposé par Ulmann en injections, en suspension dans la vaseline liquide.

Les dérivés mercuriels des nitrophénols ont été étudiés au point de vue physiologique, par Blumenthal et Lüdecke (2) et leur action serait réelle sur les spirilloles expérimentales.

Ces dérivés mercuriels des chloro, des bromo, des nitrophénols forment une série extrêmement vaste dont l'action bactéricide est importante, mais ils sont trop fortement toxiques. MM. Fourneau et Vila pensent qu'en faisant entrer dans leur molécule certains radicaux on pourrait atténuer cette toxicité. D'une façon générale, l'expérimentation médicale n'a pas encore été suffisamment faite pour ces composés.

2. Naphtolate de Mercure et ses dérivés

Désesquelle a préparé, à la fois, le dérivé mercuriel chloré du naphtol *b* analogue au chlorophénolate de mercure et le *b* naphtolate de mercure théorique (3).

(1) *Nouveaux Remèdes*, 1912, p. 22, t. XXIX.

(2) *Bioch. Zeitschrift*, 1911, p. 2911, p. 563, p. 1 et 5; d'après le *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1912, p. 433, t. VI.

(3) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1894, t. XXIX, p. 227.

CHLORONAPHTOLATE DE MERCURE. — Le chloronaphtolate est obtenu en versant à froid une solution aqueuse de une molécule de naphtol *b* sodé sur une solution aqueuse d'une molécule de sublimé. Il répond à la formule suivante :



Le produit est soluble dans l'alcool surtout à chaud, peu dans l'eau et dans l'éther. Il se décompose à chaud et donne une substance fluorescente verdâtre, soluble dans l'alcool et dans l'éther auquel il communique sa fluorescence, soluble aussi dans l'acide sulfurique qu'il colore en violet.

b NAPHTOLATE DE MERCURE. — Le *b* naphtolate de mercure se prépare en versant à froid une solution d'une molécule de sublimé dans une solution de 2 molécules de *b* naphtol alcalin.

Il se forme un précipité jaunâtre qui blanchit rapidement et devient incolore.

Sa formule de constitution est : $\text{Hg (OC}^{10}\text{H}^7)^2$. Il contient 41,15 % de mercure.

Ce composé est très peu soluble dans l'eau et dans l'alcool. Il n'est soluble que dans le phénol bouillant.

Pour l'obtenir bien cristallisé il convient de le dissoudre dans le phénol bouillant dont on le sépare par l'alcool qui dissout mieux le phénol. Ce corps se décompose à chaud en donnant une matière fluorescente, soluble dans l'alcool et dans l'éther qu'elle colore en vert et dans l'acide sulfurique qu'elle colore en violet.

ACÉTATE ET *b* NAPHTOLATE MIXTE DE MERCURE. — Le même auteur indique aussi l'acétate et *b* naphtolate mixte de mercure auquel il donne la formule ci-après :



et qui s'obtient par l'attaque à froid du naphtolate de mercure par l'acide acétique. Le naphtol libéré se redissout dans l'excès d'acide acétique et le nouveau composé cristallise par évaporation. Il contient 49,75 % de mercure.

Ce même composé a été signalé plus tard par Bamberger (1) qui l'obtient en ajoutant une solution acétique de naphtol à de l'acétate de mercure.

Cet acétate d'oxynaphtyle de mercure — c'est le nom que lui donne Bamberger — se présente en aiguilles brillantes, incolores, fusibles à 185° en se décomposant. Il est peu soluble dans la plupart des dissolvants, sauf dans l'acide acétique bouillant.

Il suffit de le faire bouillir quelques instants avec l'acide chlorhydrique étendu ou avec du chlorure de diazobenzène pour régénérer le *b* naphtol.

Désesquelle et Charrin ont montré que l'action antiseptique du naphtolate de mercure était nettement supérieure à celle du sublimé avec l'avantage d'une toxicité égale à peine à la moitié de celle du composé minéral.

Désesquelle et Charrin ont déterminé l'équivalent antiseptique des phénolates et naphtolates de mercure, en prenant comme témoin le bacille pyocyanique et en expérimentant sur le lapin.

Voici le tableau qu'ils ont établi (2) à la suite de leurs expériences, la valeur toxique 100 et la valeur antisepti-

(1) *D. Ch. G.*, t. XXXI, 1898, p. 2624; d'après *Bull. Soc. chimique*, 1889 t. XXII, p. 55.

(2) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1894, t. XXX, p. 220.

que 100 du sublimé étant prises comme unités de comparaison.

COMPOSÉS MERCURIELS	Pouvoir Toxique	POUVOIR antiseptique
Sublimé	100	100
Sublimophénol	15,7	126
Hydroxyphénolate de mercure	19	51
Acétate et phénolate mixte	21,6	79
Sublimonaphtol <i>b</i>	38,7	46
Naphtolate de mercure	44,8	107

Il ressort évidemment de ce tableau que la valeur thérapeutique expérimentale de ces composés organomercurels par comparaison avec celle du composé minéral est tout à l'avantage de ces composés organiques.

Le chlorophénolmercure ou sublimophénol et le naphtolate en particulier sont encore plus antiseptiques que le sublimé corrosif et de beaucoup moins toxiques.

Ce pouvoir toxique très réduit, en particulier, méritait d'être mis en relief. Le plus toxique d'entre eux, en effet, le *b* naphtolate de mercure, l'est encore plus de la moitié moins que le sublimé.

3° Thymolate de Mercure et Thymolacétate

Le THYMOL MERCURIQUE ET SES DÉRIVÉS ont été indiqués par la maison Merck qui a pris des brevets, en signalant deux procédés de préparation.

L'un d'eux fait réagir une solution chaude et acidulée de nitrate mercurique sur une solution alcaline, chaude également de thymol. On agite constamment et on arrête

l'opération quand le précipité jaune qui se forme reste persistant. La liqueur abandonnée à froid laisse déposer des aiguilles feutrées du double composé de thymolate et de nitrate de mercure. On fait une deuxième cristallisation après dissolution du sel dans une solution faible de soude.

L'autre procédé consiste dans la réaction d'une solution de nitrate mercurique sur une solution alcoolique de thymol.

La première méthode, par solution alcaline, donne un produit coloré, et le nitrate de soude qui s'y forme est très difficile à séparer (1).

Le thymolate de mercure se présente sous la forme d'une poudre cristalline, blanche, très peu soluble dans l'eau.

D'après Merck, la formule de ce composé serait :



Mais cet auteur conseille d'employer plutôt des sels doubles comme le THYMOLACÉTATE DE MERCURE (2) qui s'obtient en traitant une solution d'acétate de mercure par une solution alcoolique de thymol et qui se présente sous l'aspect d'un corps blanc, insipide, soluble dans l'alcool dilué et dans l'iodure de potassium.

Jadasshon et Zeisig (3) ont trouvé, à l'analyse du thymolacétate de mercure la composition centésimale suivante :

(1) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1890, t. XXI, p. 122.

(2) *Nouveaux Remèdes*, t. V, 1889, p. 34.

(3) *Vierte jahresschrift für Dermatol. u. Syph.*, 1888, p. 785-791; d'après *Nouveaux Remèdes*, 1889, t. V, p. 32.

56,94 % de mercure;
18,80 % d'acide acétique anhydre;
24,51 % de thymol,

et Merck en a déduit la formule ci-après :



Le thymolate de mercure a été employé en pilules, en pommades et en injections.

Le thymolacétate a été réputé peu douloureux et d'emploi heureux en injections hypodermiques (1). Jadasshon et Zeisig (1) ont indiqué de l'injecter en suspension dans la paraffine liquide (0,1 pour 1 cc. de paraffine) et signalé que les injections étaient peu douloureuses et que la réaction locale était faible. On l'emploie, en général, selon la formule Barthélemy que voici :

Thymolacétate de mercure..... 1 gr.

Huile d'olives stérilisée..... 10 cc.

et la dose moyenne journalière est de 0 gr. 05.

Au cours de mes recherches analytiques, j'ai eu l'occasion de manipuler le thymolate de mercure et ce composé ne paraît pas devoir être recommandé; il s'altère, il s'agglomère et a le sérieux inconvénient d'être insoluble dans la plupart des dissolvants.

4° Dérivés phénolsulfonés

Les composés précédemment étudiés étaient, peut-on dire, comme des composés primitifs, mais le véritable et vaste intérêt de la chimie organique tient aux nombreuses

(1) *Bulletin de l'Union Pharmaceutique*, 1894, p. 305.

associations qu'elle permet et qui créent des qualités nouvelles et des avantages exceptionnels.

La sulfonation a apporté avec elle deux caractéristiques très intéressantes: les composés sulfonés sont plus solubles dans l'eau et, en second lieu, n'ont plus l'odeur désagréable des composés phénoliques simples.

a) HYDRARGYROL. — Dans cette catégorie de produits, M. Gautrelet a présenté tout d'abord à la Société de médecine et de chirurgie pratiques, en 1897, l'hydrargyrol (1) dont la formule serait: $C^6H^4OH. SO^3Hg$.

Pour obtenir ce composé, on prépare d'abord l'acide paraphénolsulfonique en faisant réagir 105 grammes d'acide sulfurique pur à 66° B. sur 100 grammes de phénol cristallisé neigeux préalablement liquéfié à basse température. Le mélange est agité puis porté à l'étuve à 100° et abandonné ensuite pendant huit jours au bout desquels le liquide devenu rouge est étendu de quatre à cinq fois son poids d'eau et agité avec du carbonate de baryum qui précipite l'excès d'acide sulfurique.

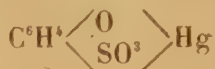
L'acide paraphénolsulfonique ainsi obtenu est additionné d'oxyde de mercure récent, puis, après agitation, laissé 24 heures à l'étuve à 100°. L'oxyde en excès est séparé par filtration, et la solution, évaporée, laisse cristalliser l'hydrargyrol dont le poids moléculaire est de 373.

M. Gautrelet appelle ce composé paraphénylthionate de mercure. D'après la nomenclature actuelle de la chimie organique il semble qu'il aurait dû lui donner le nom de paraphénolsulfonate qui explique, sans hésitation, à un chimiste, la constitution moléculaire du produit.

D'après la formule que lui donne cet auteur, la fonction

(1) *Nouveaux Remèdes*, 1897, t. XIII, p. 717.

phénolique serait libre. Mais, étant donné que toutes les fonctions ont, dans ce produit, leurs réactions caractéristiques dissimulées, de même que celles du mercure, la formule ci-après qui a été également proposée, répondrait peut-être mieux à la réalité.



Cet hydrargyrol se présente sous la forme d'écailles rouge brun de $D = 1.85$ et contenant 53 % de mercure. Il est insoluble dans l'alcool, mais a le grand avantage d'être soluble dans l'eau (plus soluble que le sublimé) et dans la glycérine en donnant des solutions rouge rubis. Il ne réagit pas aux réactifs généraux du mercure, ni à ceux du phénol ou de l'acide sulfurique.

Les toxines basiques et les alcaloïdes sont précipités par ce composé qui ne coagule pas l'albumine, et qui n'est ni caustique, ni irritant.

M. Gautrelet le signale comme très stable, très antiseptique et comme 75 fois moins toxique que le sublimé.

Enfin un avantage qui doit être signalé est celui de ne pas attaquer les métaux.

b) L'ASTÉROL, très voisin de l'hydrargyrol, a été proposé en 1899 (1). C'est aussi un paraphénolsulfonate de mercure. Il résulte de la combinaison de l'hydrargyrol avec le tartrate d'ammonium et contient 17 % d'oxyde de mercure.

C'est une poudre rouge brun, soluble dans l'eau chaude, dont les solutions restent limpides après refroidissement et ne précipitent ni par l'hydrogène sulfuré, ni par l'io-

(1) *Pharm. Centralhalle*, 1899, p. 184; d'après *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1899, 6^e série, t. IX, p. 437.

dure de potassium, ni par l'ammoniaque. Le mercure y est masqué, ce qui explique qu'il n'ait pas d'action sur les albuminoïdes.

Comme le précédent, il a l'avantage d'être peu toxique et de ne pas attaquer les objets métalliques.

Paul Schwartz (1) dit que ses solutions à 4 % équivalent comme pouvoir antiseptique à celle de sublimé à 1 %. Cet auteur indique une technique qui permet d'avoir des solutions plus concentrées, donc plus antiseptiques.

Pour cela on introduit 8 grammes d'astérol dans 70 grammes d'eau bouillante. On ajoute 15 grammes d'ammoniaque à 20 % et on retire du feu. Le léger précipité qui se forme est dû à des traces de fer venant de l'astérol. On complète à 100 cc. et on filtre.

Les solutions d'astérol s'altèrent facilement à la lumière en laissant déposer le mercure réduit et il convient donc d'employer pour les conserver des verres bruns.

Médicalement on l'emploi au lieu et place du sublimé et du phénol en solutions à 2 ou 4 %.

c) PHÉNÉGOL. — Sous le nom d'égols, M. Gautrelet a préparé des dérivés parasulfonés des nitrophénols dont il a rendu compte à l'Académie des sciences, le 10 juillet 1899 (2), après avoir fait la remarque que les dérivés parasulfonés des phénols, absorbaient mieux le mercure si on les nitrosait.

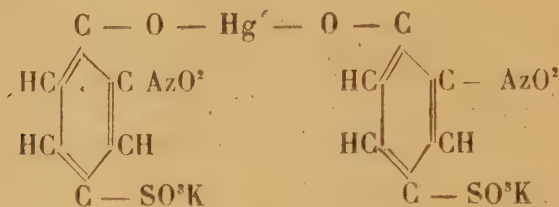
D'après le phénol radical, ces produits ont été appelés : phénégols, créségols, thymégols.

L'auteur désigne le dérivé du phénol sous le nom d'orthonitrophénolparasulfonate de mercure et de potassium

(1) *Pharm. Central.*, ibid.

(2) *Bulletin de l'Union Pharmaceutique* du 15 août 1899; extr. des *Communicat. à l'Académie des Sciences*, 10 juillet 1899.

qui contient 27,55 % de mercure et lui donne la formule suivante:



La dénomination indiquée ci-dessus ne répond pas à cette formule de constitution. Si le composé est exactement caractérisé par cet édifice moléculaire il aurait dû, semble-t-il, être appelé orthonitrophénolmercureparasulfonate de potassium; cela le qualifierait intimement.

Tous ces égols sont signalés comme des composés très stables dans lesquels le mercure est dissimulé et peuvent se combiner, d'après Gautrelet, avec l'iode et l'arsenic atome par atome du phénol radical. Ils se présentent sous la forme d'une poudre rouge brun et sont solubles dans l'eau en donnant des solutions neutres qui ne sont ni caustiques, ni irritantes et qui ne coagulent pas les albuminoïdes tout en précipitant les toxines.

Ces composés sont signalés comme très peu toxiques en même temps que bactéricides suffisants. M. Gautrelet les a expérimentés à ce point de vue et affirme qu'à la dose de 4 ‰ ils maintiennent la stérilisation des bouillons stériles.

d) HERMOPHÉNYL. — Les composés sulfonés énumérés ci-dessus ont l'avantage essentiel d'être solubles et d'être relativement peu toxiques. Ils ont aussi la caractéristique de ne pas précipiter les albuminoïdes, avantage principal sur les sels de mercure qu'ils soient d'ailleurs organiques ou minéraux.

Cette précipitation des albuminoïdes, en effet, est la cause principale de l'irritation de la peau et des muqueuses et, dès lors, des accidents d'hydrargyrisme (1).

C'est pourquoi les auteurs, abandonnant de plus en plus même les sels organiques tels que le gallate, le thymolacétate qui sont peut-on dire aussi coagulants que le sublimé, se sont tournés vers les véritables composés organométalliques dans lesquels le mercure, remplaçant les hydrogènes dans les noyaux ou dans les radicaux non acides, fait corps intimement avec la molécule organique (1).

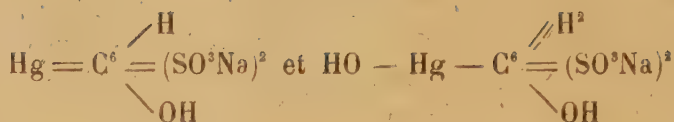
En se basant sur ces considérations, MM. Lumière et Chevrotier ont préparé un corps exceptionellement intéressant : le MERCUREPHÉNOLDISULFONATE DE SODIUM OU HERMOPHÉNYL.

Ils l'ont obtenu en dissolvant une molécule de phénoldisulfonate de sodium dans cinq fois son poids d'eau à l'ébullition et en ajoutant peu à peu à cette solution de l'oxyde jaune de mercure fraîchement préparé. La dissolution de l'oxyde a lieu rapidement et cesse lorsqu'on a introduit dans le liquide une molécule d'oxyde de mercure pour une molécule de phénoldisulfonate de sodium.

Le liquide filtré est concentré par évaporation au bain-marie, puis traité par l'alcool qui, ne dissolvant pas l'hermophényl, le précipite. On fait bouillir le précipité à plusieurs reprises avec de l'alcool aqueux. On le dissout ensuite à nouveau dans l'eau et on le précipite encore par l'alcool afin de le séparer des dernières parcelles de phénoldisulfonate de sodium qui pourraient encore le souiller.

MM. Lumière et Chevrotier n'ont pas déterminé exactement la formule de ce composé dont on a pourtant indiqué les deux formules de constitution suivantes :

(1) *Archives de la Médecine expérimentale*, mai 1901.



L'hermophényl se présente sous la forme d'une poudre blanche contenant 40,20 % de mercure, soluble dans l'eau à raison de 22 % et dans la glycérine à raison de 10 %. Insoluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, les corps gras.

Toutes les réactions de mercure y sont « dissimulées ». C'est là, d'ailleurs, la caractéristique générale des vrais composés organomercuriels.

L'hermophényl présente certaines réactions qui rappellent celles des alcaloïdes et qui ont été signalées par Barral (1). Les plus typiques sont les suivantes :

Avec l'ioduré de potassium on obtient un précipité rouge soluble dans un excès de réactif ;

Avec le réactif de Mandelin, on remarque une coloration bleu verdâtre passant au vert émeraude par la chaleur ;

Avec le réactif de Frøhde, on constate une coloration jaune à chaud passant au rouge améthyste ;

Avec le persulfate de soude, une coloration rose à froid jaune à chaud.

Le perchlorure de fer se colore en violet et l'acide sulfurique en jaune à chaud.

Les solutions d'hermophényl n'ont pas la saveur des sels de mercure, mais celle des sels de sodium. Elles supportent très bien la stérilisation à 120° pendant 20 minutes.

(1) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 6^e série, t. XVIII, 1903, p. 207.

C'est un antiseptique énergique et un bactéricide de premier ordre. Un contact de quelques minutes avec une solution à 1 % suffit pour tuer les principaux agents pathogènes (1).

Antifermentatif et antivégétatif remarquable, il s'oppose, à la dose de 1 p. 10.000 à la fermentation des bouillons. A la dose de 1 ‰ dans des bouillons stériles il y empêche le développement des principaux microbes.

Ce composé n'est absolument pas irritant. MM. Lumière et Chevrotier affirment que, même à la dose de 40 ‰ il n'irrite pas les plaies pendant quelques minutes. Aussi l'emploie-t-on couramment en pansements humides à 1 p. 100 et à 1 p. 50. A 1 p. 30 on s'en sert pour le lavage des yeux des nouveau-nés.

La toxicité de l'hermophényl est très réduite (2). MM. Lumière et Chevrotier l'ont expérimenté, à ce point de vue et indiquent que cette toxicité est de :

0 gr.04 par kilo chez le lapin et le chien par la voie intraveineuse;

0 gr. 125 par kilo chez le cobaye par la voie sous-cutanée;

0 gr. 20 par kilo chez le cobaye par la voie gastrique.

Au point de vue pharmacologique, on l'a préconisé sous la forme de savon désinfectant, l'hermophényl conservant sa solubilité dans le savon, contrairement à ce qui se passe pour le sublimé.

Des gazes, des ouates à l'hermophényl supportent très bien l'autoclave à 120°.

On le prescrit, par la voie sous-cutanée à la dose de 0,02 à 0,04 par jour.

Par la voie gastrique à la dose de 0,04 à 0,08 par jour (3).

(1) *Archiv. Méd. expérimentale*, mai 1901.

(2) *Archives de la Médecine expérimentale*, mai 1901.

(3) *Bulletin de l'Union Pharmaceutique*, 1902, p. 408.

Les sirops contiennent en général 0,02 par cuillerée à soupe.

Pour l'usage externe, on signale que:

Des solutions antiseptiques à 5 ou 10 % d'hermophényl peuvent remplacer celles de sublimé à 0,50 ou 1 %; des solutions antiseptiques à 1 % peuvent remplacer les solutions de sublimé à 0,25 et les solutions d'eau boricuée.

On peut l'employer à 1 % dans les accouchements, dans les métrites et pour la toilette.

Les pommades se dosent à 1 p. 30 et les injections urétrales à 1 p. 250.

L'hermophényl est donc un composé remarquablement intéressant et l'on doit souhaiter de le voir entrer dans la pratique courante car il possède tous les avantages du sublimé sans en avoir la plupart des inconvénients.

5° Dérivés des phénols sulfurés et iodés

a) SOZOIODOLATE DE MERCURE. — L'iode, monovalent, remplace très facilement l'hydrogène du noyau benzénique et peut, de la sorte, se surajouter aux autres fonctions en créant un supplément d'action. Le sozoiodolate est résulté de l'association de l'iode au phénol et au mercure.

Les sozoiodols ont été lancés par Fromsdorf (1), d'Erfurth et par la fabrique de produits chimiques Trommsdorff (2).

Fromsdorf a d'abord introduit dans la thérapeutique

(1) *Nouveaux Remèdes*, 1888, t. IV, p. 520.

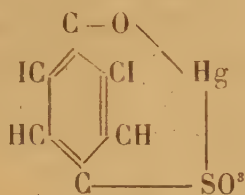
(2) *Pharm. Zeit.*, XXXIII, p. 257; *Archiv. d. Pharm.*, XXVI, p. 510; d'après *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 5^e série, t. XVIII, 1888, p. 258.

les sels de potassium et de sodium de l'acide diodopara-phénolsulfonique qui est l'acide de constitution suivante: $C^6H^2.OH.I^2.SO^3H$.

En traitant l'acide phénique par l'acide sulfurique concentré, on a préparé d'abord l'acide paraphénolsulfonique de formule $C^6H^4.OH.SO^3H$ et en faisant agir ensuite une solution aqueuse de chloroiodure qui substitue deux atomes d'iode à deux atomes d'hydrogène du noyau, on a obtenu le composé ci-après: $C^6H^2.OH.I^2.SO^3H$.

Ce corps, traité par la potasse, donne le sozoiodol potassique, et par l'oxyde de mercure donne la sozoiodol mercurique.

Ce dernier produit se présente sous l'aspect d'une poudre fine, de couleur jaune intense, et contient 32,05 % de mercure, ce qui correspond à la formule suivante:



Le sozoiodolate de mercure est à peu près insoluble dans l'eau et dans l'alcool. On peut arriver à le dissoudre dans une solution d'eau salée à 5 % dans la proportion de 0 gr. 50 par 30 cc. (1); les réactions du mercure y sont dissimulées.

Chauffé, il se gonfle et s'évapore sans résidu. Si on chauffe 0,10 de ce sel avec 1 cc. d'acide azotique on peut le dissoudre ensuite dans 9 cc. d'eau.

(1) *Pharm. Ztschrift f. Russland*, 1896, n° 11, p. 168; *Publicat. de l'Usine Trommsdorf*; d'après *Nouveaux Remèdes*, 1896, p. 302.

Les auteurs qui l'ont étudié signalent ce composé comme très peu toxique et très peu caustique.

Schwimmer, de Budapest (1) en a fait des solutions injectables grâce à la formule ci-dessous :

Sozoiodolate de mercure.....	0 gr. 80
Iodure de potassium.....	1 gr. 60
Eau distillée	10 cc.

Trommsdorf a indiqué le procédé suivant qui permet d'obtenir une solution transparente (2) : on humecte d'abord d'un peu d'eau une partie de sozoiodol puis on ajoute de l'iodure de potassium en triturant le tout. En dissolvant ensuite dans l'eau et en filtrant on obtient une bonne solution.

La valeur de cette préparation de Trommsdorf a été discutée plus tard et Froloff (3) a fait remarquer que, très probablement, mélangé à l'iodure de potassium, le sozoiodol mercurique, donne une solution de biiodure de mercure dans l'iodure et la teneur en mercure est variable et diminuée après filtration. Cet auteur, dans ces conditions, conseille, à juste titre, de l'injecter en suspension dans la vaseline liquide.

On a proposé ce produit (4) :

Contre les éruptions cutanées, 0,50 pour 25 gr. de lanoline;

Contre l'ozène ou la syphilis nasale à la dose de 1 gr. ou 2 gr. pour 20 gr. de talc ou de lactose.

(1) *Nouveaux Remèdes*, 1891, p. 402.

(2) *Nouveaux Remèdes*, 1893, p. 399.

(3) *Vratch.*, 1893, p. 601; d'après *Nouv. Remèdes*, 1893, p. 399.

(4) *Pharmac. Post.*, 1890, n° 2, p. 31.

b) MERIODIN. — R. Polland (1) a proposé un diodopara-phénolsulfonate de mercure qui serait très actif et très bien supporté et qu'il a appelé meriodin.

Ce produit ne paraît pas être différent du sozoiodolate de mercure, mais il n'existe pas d'autre renseignement à son sujet.

c) HYDRARGYROSEPTOL. — L'acide oxyquinoléinémétasulfonique iodé saturé par l'oxyde de mercure a donné l'hydrargyroseptol qui a été appelé mercoquinol par Fritzche². Le mercure étant fixé sur le dérivé sulfoné, le produit n'est pas un vrai composé organométallique.

Ce sel se présente sous l'aspect d'une masse couleur jaune d'œuf et se dissout à raison de 4 ‰ dans l'eau en donnant des solutions colloïdales, brillantes.

Fritzche (2) indique une réaction d'identité: on prend 0,10 du sel auquel on ajoute quelques centimètres cubes d'eau et quelques gouttes de perchlorure de fer; on obtient une coloration vert foncé.

Ce composé est prescrit par la voie interne, sous-cutanée ou externe.

6° Dérivés mercuriels des diphénoles et des polyphénols

Les diphénoles, les polyphénols et leurs dérivés, ont donné aussi des combinaisons mercurielles.

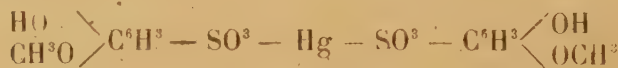
a) RÉSORCINATE DE MERCURE. — On a préparé, dans cette catégorie de produits, le résorcino-acétate de mercure qui contient 68,90 % de mercure et qui a été injecté en sus-

(1) *Oster. Aerzte Ztg.*, n° 9, 1910; d'après *Nouveaux Remèdes*, 1910, p. 539.

(2) *Vierteljahrssch. f. Prakt. Pharm.*, 1909, p. 124; d'après *N. Remèdes*, 1910, p. 282.

pension dans l'huile de vaseline. C'est une poudre cristalline, jaune foncé, et insoluble dans l'eau.

b) GAIACOLORTHOSULFONATE DE MERCURE. — MM. Augé et Varichon ont proposé le gaiacolorthosulfonate de mercure de formule :



dans lequel le mercure n'est pas dissimulé, ce qui est normal puisque ce composé n'est en somme qu'un sel.

La Société Hoffmann, Laroche et Cie, à Bâle (1), indique la préparation de l'acide gaiacolsulfonique et de ses sels : on obtient d'abord l'acide en mélangeant à froid une partie de gaiacol pur avec 1 à 3 parties d'acide sulfurique concentré et froid. On chauffe ensuite en ne dépassant pas 88° ; on isole alors l'acide sulfoconjugué formé par l'intermédiaire des sels de baryum d'où l'on déplace ensuite par l'acide sulfurique l'acide gaiacolsulfonique. Ce dernier acide libéré est alors transformé facilement en sel.

Le gaiacolsulfonate de mercure contient 34 % de mercure et se présente sous la forme de paillettes brunes, solubles dans l'eau en donnant une solution rouge qui supporte bien la stérilisation.

Le TANNATE ET LE GALLATE DE MERCURE sont restés, à tort, les composés organicomercuriels classiques. Mal définis et décomposables par l'eau, ils sont les moins intéressants de tous ceux qui sont connus jusqu'ici.

On peut s'expliquer l'intérêt qu'ils ont suscité au début de la médication par les composés organiques du mercure, mais, à l'heure actuelle, où des composés chimiques nette-

(1) *Bulletin de l'Union Pharmaceutique*, 1898, p. 119.

ment définis ont été réalisés, ils ne devraient plus avoir, semble-t-il, qu'un intérêt théorique.

c) TANNATES DE MERCURE. — On a préparé un tannate mercurieux et un tannate mercurique.

Le docteur Ernest Leblond a recommandé plutôt le tannate mercurieux (1) qu'on pourrait obtenir très pur en précipitant l'acétate mercurieux par l'acide tannique.

Ce tannate mercurieux se présente en plaquettes d'aspect résineux, gris noirâtre auxquelles l'eau fait perdre une partie de tannin, et qui contiennent à peu près 5 % de mercure (2). On l'a prescrit en pilules dosées à 0,05 ou 0,10.

Casthelaz, pharmacien (1), indique de préparer un tannate mercurique, assez stable, en précipitant l'acétate mercurique par le tannin en solution alcoolique, ce qui donne une poudre jaune rougeâtre.

d) GALLATE DE MERCURE. — Les tannates de mercure n'étant ni très stables, ni très définis, Brousse et Gay (3) ont proposé, en 1893, à l'Académie des Sciences, un gallate mercurieux et un gallate mercurique qu'on obtient en traitant par l'acide gallique soit une solution de nitrate mercurieux, soit une solution d'acétate mercurique. Le gallate mercurieux est en poudre vert jaunâtre qui devient vert foncé; le gallate au maximum est en poudre rouge qui devient peu à peu brune.

Ces variations de teintes indiquent bien le peu de stabilité de ces composés qui, en outre, si on les lave à l'eau, perdent peu à peu tout leur acide gallique et noircissent.

(1) *Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 12 juin 1885; d'après *Journal de Pharmacie et de Chimie*, t. XII, 1885, p. 352.

(2) *Nouveaux Remèdes*, 1885, p. 117.

(3) *Académie des Sciences*, comptes rendus, CXVII, 1893; d'après *Nouveaux Remèdes*, 1893, p. 435.

Les auteurs pour obtenir un produit non pas mieux défini, mais à teneur de mercure fixe, ont proposé de triturer au mortier 37,60 d'acide gallique cristallisé et 21,60 d'oxyde de mercure en présence de 25 cc. d'eau et d'abandonner ensuite le mélange pendant deux jours, après quoi la poudre obtenue est desséchée sous la cloche à acide sulfurique. Le produit est un gallate mercurieux qui titre 31,17 % de mercure.

Il a été prescrit en pilules (0,05 par pilule avec 0,10 de quinquina) et expérimenté à Montpellier où on a constaté son absorption rapide et le peu de réaction physiologique qu'il provoque. Les effets thérapeutiques en seraient rapides, et son emploi ne présenterait pas les dangers des composés minéraux qui avaient été utilisés auparavant (1).

Quoi qu'il en soit de ces expériences, il reste que ces produits n'étant ni stables, ni bien définis, ne semblent pas devoir être, pharmacologiquement, recommandés.

MERCUROCHROME 220. — Tout récemment (2) les chimistes américains H. Young, E.-C. White et O. Swartz ont annoncé qu'ils avaient obtenu des antiseptiques très pénétrants en unissant le mercure à des colorants.

Le mercurochrome 220 provient de l'introduction d'un atome de mercure dans la molécule de la dibromofluoresceïne.

Ces auteurs ont obtenu le sel sodique de ce composé qui contient 26 % de mercure et qui est soluble dans l'eau en donnant une solution rouge fluorescente.

Ce serait un antiseptique très puissant dont une solu-

(1) *Nouveaux Remèdes*, 1894, p. 375.

(2) *Journal Amer. Med. Assoc.*, LXXIII, p. 1483, 1919; d'après le *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, juillet 1920.

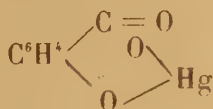
tion à 1 % tue en une minute le bacille coli et le staphylocoque, même en présence d'urine, laissant ainsi loin derrière lui comme valeur antiseptique l'argyrol ou le protargol.

Il aurait donné d'excellents résultats dans des cas de cystites, de pyélites graves, et dans des urétrites blennorragiques où il a été employé en solution à 1 %.

7° Dérivés mercuriels des acides phénols

a) SALICYLATES DE MERCURE. — Les salicylates de mercure sont parmi les dérivés phénoliques ceux qui ont été le mieux étudiés à ce jour.

Le salicylate de mercure a déjà été proposé, en 1888, par Kranzfeld (1) qui indique de le préparer en dissolvant 1 molécule de sublimé dans l'eau chaude d'où l'on précipite ensuite l'oxyde de mercure par la soude et en ajoutant à cet oxyde jaune mis en suspension dans l'eau et chauffé au bain-marie, une molécule d'acide salicylique. On reconnaît que le salicylate de mercure est formé lorsque la couleur jaune de l'oxyde fait place à la couleur blanche du nouveau produit; le sel, alors, est complètement soluble dans la soude caustique et Merck lui donne la formule ci-après :



Kranzfeld avait ainsi préparé le salicylate basique.

Depuis, on a signalé quatre salicylates : deux mercurieux et deux mercuriques :

(1) *Pharmaceut. Zeitung f. Russland*, 1888, n° 41, p. 643; d'après *Nouveaux Remèdes*, 1889, t. V, p. 34.

Les composés au maximum qui sont restés les seuls employés, ont été spécialement étudiés par M. Lajoux, professeur à l'Ecole de médecine de Reims.

SALICYLATE MERCURIQUE NEUTRE. — L'un d'eux est un vrai sel: c'est le salicylate mercurique neutre ou normal, de poids moléculaire égal à 374 et de formule

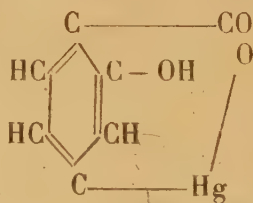


Il contient 42,19 % de mercure; il accuse, vrai sel, toutes les réactions des sels mercuriques et se dissout dans l'eau.

SALICYLATE MERCURIQUE BASIQUE. — L'autre est un vrai composé organo-métallique, c'est le salicylate mercurique basique ou « dissimulé », de poids moléculaire 336. C'est le composé le plus stable et les avantages que la dissimulation du mercure lui donne l'ont fait préférer de beaucoup.

Il n'est soluble que dans les solutions alcalines, les chlorures et les iodures alcalins (1).

MM. Lajoux et Grandval ont d'abord donné comme formule de constitution le groupement qui avait été indiqué par Merek, mais dans les travaux que M. Lajoux a publiés, en 1915, il lui désigne cette autre constitution moléculaire:



Buroni, qui est du même avis, appelle ce composé anhydride oxymercuriosalicylique (2).

(1) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1903, t. XVII, p. 412.

(2) *Ibid.*, 1917, t. XV, p. 241.

Lajoux (1), pour montrer l'exactitude de cette formule, a préparé ce composé après le blocage de la fonction phénolique par un radical CH_3 .

Watanabe et Nishigaki (2) lui avaient reconnu une formule identique et avaient signalé, en outre, que le produit commercial contenait encore des combinaisons d'une composition différente.

MM. Grandval et Lajoux indiquent, pour le préparer, d'ajouter à une solution aqueuse bouillante d'acide salicylique de l'oxyde jaune de mercure, récent, peu à peu et juste en quantité correspondante à celle de l'acide.

Ce composé se présente sous la forme d'une poudre blanche, amorphe, insipide, contenant 59,52 % de mercure, soluble dans les iodures et les chlorures alcalins ainsi que dans le benzoate et le salicylate d'ammonium. Il est soluble aussi dans les solutions de soude sans altération de sa molécule et les acides, même le gaz carbonique, le précipitent intact de ces dissolutions.

L'hydrogène sulfuré ne le noircit que très lentement. Seul le cyanure de potassium le décompose immédiatement car la solution obtenue, traitée par le gaz sulfhydrique après décomposition par l'acide chlorhydrique, du cyanure de mercure, laisse déposer le sulfure de mercure (3) [cette action du cyanure de potassium est d'ailleurs la base d'un procédé de dosage de mercure dans le salicylate qui sera étudié plus loin].

Le salicylate mercurique basique a été inscrit sous le nom de salicylate de mercure officinal, à la Pharmacopée

(1) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1915, t. XI, p. 279.

(2) *Yahugaku Zasshi*, août 1913, d'après *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1913, p. 562.

(3) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1903, t. XVII, p. 412.

germanique qui lui reconnaît aussi une teneur de 59,52 % de mercure.

M. Lajoux indique que ce salicylate basique est soluble à 1 % dans l'eau contenant en dissolution du benzoate d'ammoniaque et donne les détails et les proportions que voici pour la préparation de cette solution : on met en contact 1 gr. de salicylate avec 50 cc. d'une solution à 4 % de benzoate d'ammoniaque et on ajoute de l'ammoniaque à 22° diluée à 1 p. 10 en quantité exactement suffisante pour amener la dissolution, c'est-à-dire environ LXV gouttes et on complète à 100 c. avec de l'eau distillée (1).

Les brevets Baeyer (2) portent un procédé de préparation de combinaisons facilement solubles du salicylate d'oxyde de mercure. Après avoir fait remarquer que les corps azotés à réaction neutre au tournesol, ainsi que les amino-acides, les urées, les uréthanes, etc., peuvent former, avec les sels doubles de salicylate de mercure et de sels alcalins, des composés stables, de réaction neutre, et de bonne action thérapeutique, les brevets indiquent qu'on obtient ces composés en mélangeant le salicylate de mercure avec les dérivés azotés, ou en faisant réagir le salicylate libre avec les sels alcalins correspondants, ou bien encore en traitant par les alcalins le mélange de salicylate de mercure et de composés azotés.

Aranjo a introduit le salicylate de mercure dans la thérapeutique en conseillant des mucilages de ce composé avec la gomme arabique et avec la paraffine destinés à des traitements sous-cutanés (3).

On a indiqué ensuite des préparations officinales où ce

(1) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, t. XVII, 1903, p. 412.

(2) *D. R. P.*, 227-391, d'après *Nouveaux Remèdes*, 1911, p. 233.

(3) *Wien. Med. Pr.*, XVI, 1888; d'après *Nouveaux Remèdes*, t. V, 1889, p. 34.

composé est introduit comme principe actif, telles que celles-ci (1):

1° Salicylate de mercure basique. ââ 1 à 3 gr.	
Carbonate de potassium.....	
Eau distillée	1000 cc.
pour injections contre la blennorrhagie.	
2° Salicylate basique	0,10
Carbonate de potassium.....	0,10
Eau distillée	10 cc.
pour injections sous-cutanées.	

M. Lajoux, plus tard, a proposé, pour l'usage thérapeutique de le dissoudre par l'intermédiaire du benzoate d'ammoniaque (voir plus haut) et il affirme que cette solution supporte alors très bien l'autoclave à 120°.

M. Lajoux décrit le salicylate basique de mercure comme un antiseptique extrêmement énergique dont les solutions injectables n'auraient même pas besoin d'être passées à l'autoclave (2).

Le même auteur (3) le signale aussi comme très bien supporté par l'estomac et comme pouvant être administré à des doses bien plus élevées que les sels de mercure ordinaires (jusqu'à 0,30 par 24 heures en pilules).

Les injections hypodermiques (0,01 par cc.) auraient une action rapide et la durée de traitement serait plus courte qu'avec la plupart des composés mercuriels (3). [Il convient d'ajouter de la cocaïne aux solutés injectables pour rendre le traitement indolore.]

(1) *Vierteljahr. f. Dermat. u. Syph.*, 5 Heft, 1888; *Central. f. d. Gsmunte Therap.*, 1889, janvier, d'après *Nouveaux Remèdes*, t. V, 1889, p. 53.

(2) *Nouveaux Remèdes*, 1904, p. 50.

(3) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, t. XVII, 1903, p. 412.

On le prescrit aussi en suspension dans l'huile de vaseline.

Pour l'usage externe, ses pommades se dosent d'ordinaire à 1 p. 30.

b) SALICYLARSINATE DE MERCURE. — L'acide salicylique a fourni un dérivé exceptionnellement intéressant, le salicylarsinate de mercure que la maison Clin a spécialisé sous le nom d'enésol et qui associe mercure, phénol, et arsenic dans sa molécule.

Ce produit a été signalé, pour la première fois, en juin 1904, dans une communication que le docteur Coignet a faite à la Société nationale de médecine de Lyon (1) et dans laquelle il a fait connaître les résultats surtout cliniques qu'il a obtenus avec ce nouveau corps employé en injections hypodermiques.

Les laboratoires Clin préparent ce remarquable composé en faisant réagir une molécule d'acide méthylarsinique sur une molécule de salicylate basique de mercure, en suspension dans l'alcool (2).

C'est un produit amorphe, blanc, soluble dans l'eau à raison de 1 p. 25 et qui contient 38,46 % de mercure et 14,40 % d'arsenic (0,01 de salicylarsinate correspond donc à 0,0087 de biiodure).

Ses solutions sont inaltérables à 120° et donnent des injections indolores, avantage capital au point de vue médical.

Autre avantage: par sa nature essentiellement organo-métallique, ce composé permet d'administrer des doses assez élevées de mercure, et d'arsenic sans crainte d'acci-

(1) *Lyon Médical*, juin 1904, p. 1168.

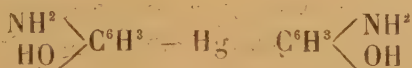
(2) *Nouveaux Remèdes*, 1904, p. 339.

dents d'intoxication, grâce à la dissimulation de ces corps. Le docteur Coignet insiste sur la faible toxicité de ce composé qui ajoute à toutes ses qualités, le supplément essentiel de l'arsenic reconstituant.

M. Coignet conclut son rapport en disant que le salicylarsinate de mercure est un bon sel méritant d'être pris en sérieuse considération par le praticien.

On emploie généralement le salicylarsinate de mercure en injections hypodermiques à la dose moyenne de 0 gr. 03 par cc. et par 24 heures.

Il convient de signaler en dernier lieu un corps qui est encore à l'expérimentation et dont l'emploi thérapeutique a présenté jusqu'ici des difficultés et des dangers, le *dioxy-diaminomercurobenzol*.



MM. Fourneau et Vila (1) l'ont obtenu par la réduction du mercure diphénol dinitré en solution alcaline sous l'influence de l'hydrosulfite de sodium. Le mélange du mercure phénoldinitré et du réducteur est porté à 60° et maintenu à cette température jusqu'à ce qu'il ne donne plus de coloration jaune avec la soude.

On obtient ainsi une poudre jaune, lourde, qu'on redissout dans l'acide chlorhydrique étendu. On additionne, après filtration, d'un excès d'acide chlorhydrique fumant qui précipite le chlorhydrate de la base aminophénol en fines aiguilles brillantes, solubles dans l'eau.

La solution dans l'eau du chlorhydrate, traitée par le carbonate de soude donne la base libre en aiguilles, insolubles dans l'eau, solubles dans la soude étendue et conte-

(1) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1912, p. 439, t. VI.

nant 48,07 % de mercure. La solution de la base dans la soude s'oxyde très vite à l'air. On a bien essayé de la stabiliser par addition d'aldéhyde formique pour avoir un dérivé analogue au néosalvarsan mais instantanément, par cette méthode, on n'est arrivé qu'à précipiter tout le mercure.

Il est extrêmement toxique. Il s'oxyderait dans l'organisme en libérant tout son mercure. Si on pouvait modifier la formule dans le sens de moindre sensibilité aux oxydants, dit M. Fourneau, on lui enlèverait une partie de sa toxicité immédiate.

MM. Fourneau et Vila ont, dans ce but, acétylé la fonction aminée. Le corps est ainsi devenu plus stable et moins toxique, mais ces auteurs concluent leurs recherches en disant que ce composé est encore à étudier.

Blumenthal et Oppenheim (1) ont montré la grande toxicité de ce corps par des expériences sur des lapins en faisant savoir que, alors que d'autres composés mercuriels, après avoir intoxiqué des lapins, ne se retrouvaient que dans le foie ou le poumon, ce qui indiquait déjà une certaine résistance de l'organisme, le dioxydiaminomercurobenzol ne se trouvait que dans l'intestin, preuve que l'intoxication avait été foudroyante.

De l'étude de tous ces composés il résulte que le mercure est « dissimulé » lorsqu'il est fixé soit sur le noyau benzénique lui-même, soit sur la fonction phénolique. A ces conditions seules, il est un vrai composé organo-métallique présentant des avantages très appréciables qui doivent le faire préférer sans hésitation à tous les composés minéraux.

(1) *Bioch. Zeit.*, t. XXXIX, p. 50-58, 1912.

Lorsque, dans un composé organique, le mercure est fixé seulement à un radical acide, il forme, somme toute, un sel banal avec tous les caractères et tous les inconvénients des sels minéraux.

Au contraire, les vrais composés organiques, tels que l'hermophényl, le sozoiodolate, le salicylate basique, le salicylarsinate, sont des produits remarquablement intéressants.

La dissimulation du mercure dans l'intimité de la masse organique, en effet, leur donne de précieux avantages dont les principaux sont les suivants : diminution de la toxicité, disparition à peu près totale de la causticité, action nulle sur l'acier des instruments de chirurgie.

Et ce qui doit être spécialement souligné, c'est que, avec pourtant une teneur moindre en mercure que les composés minéraux, ils ont une action bactéricide et antiseptique au moins aussi forte, en tout cas très efficace.

Si l'on fait enfin remarquer que certains de ces composés sont solubles dans l'eau, évitant ainsi « l'hérésie pharmacologique » des sels insolubles qui peuvent exposer à de graves accidents, et que les composés solubles supportent bien l'autoclave, on se rend compte qu'ils méritent d'entrer dans la pratique la plus étendue.

CHAITPRE II

RECHERCHE QUALITATIVE DU MERCURE DANS LES COMPOSES PHENOLIQUES

Les composés où le mercure est combiné uniquement à une fonction acide donnent les réactions générales du mercure.

Chez les composés où le mercure est dissimulé on en est réduit, d'une façon générale, pour le caractériser, à détruire la matière organique soit par l'acide chlorhydrique associé au chlorate de potasse, soit mieux par l'acide sulfurique pur à 66° B.; le mercure étant ainsi libéré et recombiné à un acide minéral il manifestera facilement son identité.

Il existe cependant quelques procédés qui permettent d'éviter cette décomposition de la matière organique et qui peuvent être de ce fait plus rapides.

Méthodes de recherche directe du mercure sans destruction préalable de la matière organique.

1° Bien que l'acide azotique qu'elle emploie y fasse de la désagrégation organique, la *méthode Denigès* (1), à l'io-

(1) *Précis de Chimie analytique*, 1907, p. 145; *Bull. de Pharm. de Bordeaux*, 1895, p. 354.

deure rouge brun de mercure ammonium, qui permet de déceler facilement le mercure dans les combinaisons organiques, est si rapide qu'on peut la classer sous cette rubrique.

D'après les indications de l'auteur, il suffit de traiter quelques centigrammes de la substance par 1 cc. environ d'acide azotique pur et de porter le mélange à l'ébullition jusqu'à réduction à quelques gouttes. Ce résidu est alors dilué par 5 cc. d'eau. A cette liqueur on ajoute 2 cc. d'ammoniaque et X gouttes d'une solution d'iodure de potassium à 20 %. L'addition de soude fait apparaître un précipité d'iodure rouge brun de mercure ammonium.

2° Les *réducteurs*, tels que le chlorure stanneux, l'hypophosphite de soude, précipitant rapidement le mercure, peuvent éviter la désagrégation moléculaire préalable, dans la caractérisation du mercure. Par simple chauffage, ils donnent un dépôt grisâtre de mercure qui peut être aggloméré en un globule caractéristique.

M. Labat (1) a proposé un réducteur spécial, l'hydrosulfite sodico-zincique et il indique que, même des traces de mercure avec quelques gouttes de solution du corps ci-dessus donnent un trouble gris opalescent. Comme ce réactif est très instable l'auteur conseille de le préparer sur le champ en opérant de la façon suivante: 2 grammes de grenaille de zinc très pur, sont mis dans un tube avec 5 cc. de solution de bisulfite de sodium à 36° B. On plonge le tube dans l'eau froide et on agite de temps en temps; on peut l'employer tel quel après cinq minutes de réaction.

La solution à essayer doit être neutre ou ammoniacale. En milieu acide l'hydrosulfite serait détruit avec dégagement de SO_2 et dépôt de soufre. On peut ajouter, selon

(1) *Bulletin de Pharmacie de Bordeaux*, 1906, p. 164.

l'auteur, jusqu'à quatre à cinq fois son volume d'ammóniaque officinale, sans gêner la réaction. A 2 cc. de la solution du composé mercuriel, on ajoute V gouttes de réactif fraîchement préparé. La réduction a lieu même à froid.

3^o Afin d'éviter l'étape de la désagrégation organique, on peut employer la *méthode indiquée par M. Lajoux* (1) *basée sur la grande affinité du cyanure de potassium pour le mercure* qui est arraché, au moins en partie, de sa combinaison organique pour former après une ébullition de quelques minutes, un cyanure de mercure facilement décomposable par l'acide chlorhydrique. Le chlorure mercurique obtenu ainsi en dernier lieu donnera toutes les réactions normales.

Il convient de signaler aussi les réactions colorées très intéressantes que l'hermophényl donne avec les principaux réactifs des alcaloïdes (voir plus haut à l'étude de ce produit).

J'ai expérimenté la méthode au purpurate de zinc, indiquée par Denigès pour caractériser le mercure dans les composés minéraux, mais elle se montre inconstante à l'égard des composés mercuriels qui font l'objet de ce travail.

Malgré tout, les méthodes les plus sûres de recherche du mercure sont celles qui commencent par la destruction de la matière organique. Tous les procédés classiques de destruction sont applicables pour les dérivés phénoliques du mercure, et le simple chauffage de vingt minutes au bain-marie bouillant avec un acide fort et pur sera suffisant.

(1) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1917, t. XV, p. 241.

Recherche du mercure après destruction de la matière organique

Divers modes de recherche du mercure dans les liquides organiques — après la désintégration de la molécule organique — ont été proposés et certains méritent d'être spécialement cités et conseillés à cause de leur sûreté et de leur sensibilité.

a) L'électrolyse avec comme cathode une fine lame d'or sera un procédé très sensible. M. Barthe (1) a employé l'appareil de Riche et a obtenu d'excellents résultats, mais c'est un procédé qui est rarement employé dans l'officine ordinaire et je ne m'y attarderai pas.

b) Sackowski (2) indique une méthode au sujet de la recherche du mercure dans l'urine qui conviendrait à plus forte raison aux composés organiques. Après avoir fait bouillir une certaine quantité du produit avec de l'acide chlorhydrique renforcé par du chlorate de potasse, on dépose une petite quantité du liquide sur une lame de cuivre qui, lavée ensuite et séchée, donne, dans un tube à essai, en présence de vapeurs d'iode, la teinte caractéristique du biiodure de mercure.

b) Le procédé Merget pour la recherche du mercure dans les composés organiques, a été mis au point par M. Sigalas (3) : ce procédé réclame aussi une destruction préalable, tout au moins partielle, de la matière organique, ce qu'on obtient par un quart d'heure d'ébullition avec de

(1) *Bulletin de Pharmacie de Bordeaux*, 1903, p. 266, et 1912, p. 337.

(2) *Bioch. Zeitsch.*, 1914, t. LXI, p. 27 ; d'après *Bulletin de la Soc. chimique*, 1916, t. XX, p. 47.

(3) *Bulletin de Pharmacie de Bordeaux*, 1898, p. 52.

l'eau nitrique. Dans ces conditions la solution retient du nitrate mercurique d'où on peut précipiter le mercure par le cuivre, mais auparavant il convient de s'assurer qu'elle n'est pas trop acide au point d'attaquer le cuivre (si elle l'était trop on la neutraliserait par un carbonate alcalin). Des fils de cuivre sont suspendus dans la solution mercurielle pendant 36 heures, après quoi on les retire, les lave à l'eau distillée et les essuie légèrement.

En interposant ensuite ces fils entre deux feuilles de papier au nitrate d'argent ammoniacal, le mercure se manifeste sur ces feuilles par une tache plus ou moins teintée à contours estompés, en regard des fils.

d) Il existe une réaction colorée très pratique et très sensible, c'est la réaction de M. Cazeneuve à la diphénylcarbazine symétrique qui, en solution alcoolique à 1 %, donne une belle coloration bleue avec les sels mercuriels qu'ils soient minéraux ou organiques. Cette coloration passe facilement dans le benzène et dans le chloroforme; elle est due à la déshydrogénation de la diphénylcarbazine par les sels de mercure et au remplacement des H par le mercurium (radical monovalent des sels mercuriels), ce qui donne une diphénylcarbazine mercurielle, de couleur bleu pensée (Denigès).

Afin de rendre cette réaction applicable aux composés organiques, il conviendra d'abord de décomposer le produit par l'acide chlorhydrique et le chlorate de potasse et d'ajouter au mélange quelques centimètres cubes d'acétate de soude acétique (1).

Le réactif doit être préparé, dans ce cas, en dissolvant 2 grammes de diphénylcarbazine dans 100 cc. d'alcool à 90° et 10 cc. d'acide acétique et en portant ensuite le mélange à 200 cc. avec de l'alcool.

(1) *Bulletin de l'Union Pharmaceut.*, 1904, p. 147.

Quelques gouttes de ce réactif versées dans la solution mercurielle en même temps que quelques centimètres cubes d'acétate de soude acétique donnent la belle coloration caractéristique de la diphénylcarbazonc mercurcusc.

Je citerai en dernier lieu une méthode microchimique que le docteur Lombardo a indiquée (1) à propos de la recherche du mercure dans l'urine et qui mérite d'être remarquée surtout parce que l'auteur n'indique pas de détruire la matière organique. On ajoute 1 goutte de l'albumine de l'œuf et 3 cc. d'une solution de chlorure de zinc à 12 % à la liqueur mercurielle. On acidule par l'acide chlorhydrique et on centrifuge quelques minutes. Le précipité est alors porté sur le microscope où le mercure, à 600 diamètres, donne des gouttelettes noires, très fines.

La plupart des procédés énumérés ci-dessus pourront être utilisés à cause de leur sensibilité lorsqu'on n'aura en sa possession que de faibles quantités de substance.

Mais, d'une façon générale, les procédés les meilleurs seront ceux qui agiront sur le composé ramené à l'état minéral, ce qui pourra s'obtenir facilement par chauffage au bain-marie pendant vingt minutes avec un acide fort.

(1) *Apoth. Ztg.*, 1908, p. 245, d'après *Nouveaux Remèdes*, 1908, p. 521, et 1910, p. 190.

CHAPITRE III

REVUE CRITIQUE DES METHODES DE DOSAGE DU MERCURE DANS SES DERIVES PHENOLIQUES

Les dérivés phénoliques du mercure n'étant pas encore inscrits dans notre Codex, le pharmacien qui aurait à y doser l'élément métal se verrait dans l'hésitation devant les diverses méthodes qui ont été publiées dans ce but et qui sont loin d'être également pratiques ou également sûres.

Il m'a paru intéressant, dans ces conditions, de faire une étude critique des diverses méthodes de dosage du mercure que l'on a proposées et qui sont applicables à ces composés si particuliers.

Cette étude a été dirigée par l'idée de mettre en relief les procédés susceptibles d'entrer dans la pratique officinale et qui joignent, pour cela, à leur simplicité et à leur rapidité la plus satisfaisante exactitude. Certains d'entre eux n'ont pas été indiqués au sujet de composés pharmaceutiques mais pour des recherches toxicologiques du mercure où la matière organique est plus difficile à détruire et ils doivent par suite s'appliquer plus commodément encore aux produits pharmaceutiques,

C'est donc dans ce chapitre que se trouvent rassemblées

les recherches vraiment personnelles. que j'ai effectuées et les résultats pratiques qui en découlent.

D'une façon générale on peut dire que presque tous ces procédés réclament, au préalable, la destruction de la matière organique, laquelle tantôt cache profondément le mercure, tantôt le dissimule au moins partiellement aux réactifs.

Les quelques rares procédés qui évitent ou tendent à éviter la désintégration organique préalable n'ont pas donné, d'une façon générale, des résultats satisfaisants.

Nous verrons plus loin qu'une seule opération exacte et précise, la méthode volumétrique à l'iode, ne passe pas par la destruction de la matière organique et peut agir directement sur certains composés organo-mercuriels, mais elle ne s'applique pas à tous les corps étudiés.

Il n'y a de procédés absolument généraux que ceux qui agissent sur le mercure amené à l'état de combinaison minérale.

Décomposition de la matière organique

De toutes les méthodes de désagrégation organique proposées et essayées, celle qui va être décrite est la meilleure, car elle utilise un acide extrêmement actif et particulièrement fixe. C'est, en outre, une méthode très rapide et qui est efficace pour tous les composés; elle est basée sur la destruction de la matière organique par la simple action à chaud, de l'acide sulfurique pur à 66° Baumé.

Elle a été décrite par M. Lajoux (1) au sujet du dosage du mercure dans le salicylate mercurique basique: d'après

(1) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1917, 7^e série, p. 241, t. XV.

cet auteur, on attaque 1 gramme de salicylate dans une capsule par 10 cc. d'acide sulfurique pur, en chauffant pendant quelques minutes au bain-marie, ce qui donne une solution parfaite.

E. Rupp et Ph. Noëll (2) avaient appliqué la même méthode de désagrégation organique au début d'un procédé de dosage volumétrique du mercure dans les combinaisons organiques; avec le supplément d'action du sulfate de potassium destiné à élever le point d'ébullition de l'acide sulfurique et de quelques cristaux de sulfate de manganèse qui permettent une destruction intégrale de la matière organique.

L'acide sulfurique a l'avantage essentiel de ne pas s'évaporer facilement et de produire avec le mercure un sel, le sulfate mercurique qui est exceptionnellement fixe; les résultats que j'ai obtenus, par son emploi, ont été très satisfaisants sans que l'opération ait présenté la moindre des difficultés.

Voici donc à quelle technique je me suis arrêté:

Les proportions moyennes à employer sont d'environ 5 cc. d'acide sulfurique pur à 66° B. pour 0 gr. 25 à 0 gr. 30 de substance organico-mercurielle. Le tout est mis en contact complet dans une capsule en porcelaine d'un volume suffisant que l'on place dans l'alvéole d'un bain-marie bouillant. La masse doit être agitée de temps en temps avec un agitateur en verre afin de faire pénétrer en tous points l'action de l'acide destructeur. Après vingt minutes environ la masse sirupeuse est devenue limpide et soluble dans l'eau. On n'a qu'à porter à un volume connu avec de l'eau distillée. Aucune de mes expériences ne m'a

(2) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1905, t. XXI, p. 603.

décelé de perte, ce qui indique bien que le mercure était intégralement passé en combinaison minérale.

Etude des diverses méthodes de dosage

De nombreuses méthodes ayant été proposées pour le dosage du mercure, il convenait de les classer d'abord afin de pouvoir en faire une revue critique sérieuse.

Dans cette revue critique, je me suis constamment placé au point de vue du pharmacien praticien, éliminant les procédés trop peu pratiques et guidé toujours par le but d'une rapidité de procédé qui ne nuise pas à l'exactitude scrupuleuse.

Les méthodes de dosage du mercure peuvent se classer en trois grands groupes :

- 1° Méthodes pondérales;
- 2° Méthodes volumétriques;
- 3° Méthodes colorimétriques et néphélométriques.

A) Méthodes pondérales

- a) Méthodes basées sur la réduction à l'état de métal libre.
- b) Méthodes basées sur la précipitation du mercure à l'état de sulfure.

B) Méthodes volumétriques

- a) Méthode au sel d'hydrazine.
- b) — à l'ammoniaque.
- c) — au bichromate de potasse.
- d) — cyanométrique de Denigès.

e) Méthode aux sulfocyanures.

f) — à l'iode.

**c) Méthodes colorimétriques et méthodes
néphélométriques**

A) EXAMEN DES MÉTHODES PONDÉRALES

I. MÉTHODES DE RÉDUCTION A L'ÉTAT DE MÉTAL LIBRE.— La plupart de ces méthodes s'appliquent uniquement au produit de la destruction de la matière organique par l'un quelconque des procédés habituels.

a) L'un des principaux réducteurs utilisés est le chlorure stanneux dont l'emploi est très intéressant car il permet d'après les auteurs qui l'ont recommandé, la précipitation complète et rapide du mercure sans entraînement de matières organiques avec le précipité. Ce procédé a été proposé par Schumaker et Jung (1) qui indiquent de détruire d'abord la molécule organique par l'acide chlorhydrique renforcé par le chlorate de potasse. Le mercure passe à l'état de chlorure d'où on le précipite par addition de chlorure stanneux concentré (étain dans l'acide chlorhydrique pur à saturation) en chauffant légèrement. Le mercure est recueilli sur un filtre d'amiante, lavé avec une liqueur alcaline et redissous dans très peu d'acide chlorhydrique dont on évapore ensuite l'excès. La masse est reprise par l'eau et le mercure à nouveau réduit de cette solution par une nouvelle action du chlorure stanneux. On recueille enfin le mercure sur un filtre amalgamateur taré, formé de fils d'or avec lesquels il forme un

(1) *Zeit. f. Analyt. Chem.*, 1900, p. 12, d'après *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 6^e série, 1900, t. XI, p. 503.

amalgame qu'on lave sans crainte et qu'on sèche dans un courant d'air sec et chaud. Le filtre, après dessiccation, est pesé; le mercure est alors chassé par chauffage et, après une nouvelle dessiccation du filtre dans un courant d'air sec la différence de poids donne le poids de mercure.

b) On peut aussi employer comme réducteur, l'acide hypophosphoreux. M. Bernard, F. Howard (1), a indiqué à ce sujet, de traiter un gramme de sel à l'état minéral par 10 cc. d'acide hypophosphoreux de densité égale à 1136 et de chauffer le mélange pendant vingt minutes au bain-marie. Le globule de mercure obtenu dans ces conditions est lavé à l'eau, à l'alcool puis à l'éther et enfin desséché dans un dessiccateur à acide sulfurique. L'auteur signale que ce procédé ne convient pas au biiodure de mercure ni au nitrate mercurique.

c) Le sulfate d'hydrazine réduit facilement les composés mercuriels. Il a été proposé par Duccini (2). La solution mercurique est additionnée d'un excès de sulfate d'hydrazine, puis d'une solution de potasse à 10 % et le tout abandonné pendant quelques heures. Le globule obtenu est lavé à l'acide chlorhydrique dilué puis à l'eau, à l'alcool et à l'éther et pesé après dessiccation dans le vide sur un filtre taré.

d) Kolb et Archetti (3) ont signalé que, dans une solution aqueuse de bichlorure de mercure, alcalinisée par la

(1) *Journal of the Chem. Soc.*, t. LXXXVI, p. 293, d'après *J. de Pharmacie et de Chimie*, 1904, p. 21, et *Nouveaux Remèdes*, 1904, t. XX.

(2) *Gazz. chim. ital.*, t. XLIII, 1913, p. 693, d'après *Bull. de Société chimique*, 1914, p. 383, t. XVI.

(3) *Chem. Zeitung*, janvier et fév. 1901; d'après *Journal de Pharm. et de Chimie*, 1901, t. XIII, p. 377.

potasse, et mise à l'ébullition, l'eau oxygénée réduit totalement le mercure.

D'après les mêmes auteurs, en présence de tartrate neutre de potassium ou de sel de Seignette en dissolution neutre, et au bain-marie, l'eau oxygénée transforme le sel mercurique en calomel qui peut être pesé.

On peut encore faire rentrer dans ce groupe de méthodes :

a) Le procédé classique de dosage du mercure dans les composés organiques par l'action de la chaux sodée. M. Vincent (1) qui a appliqué cette méthode au titrage du cyanure de mercure a montré qu'elle permettait le dosage simultané du mercure et de l'azote dans les composés organiques azotés.

b) Un procédé proposé récemment par M. François :

M. Maurice François qui a fait une étude approfondie des méthodes de dosage du mercure, a indiqué un procédé particulier de dosage de cet élément par l'intermédiaire du zinc en limaille (2). Dans un premier mode opératoire, cet auteur indiquait d'ajouter à la prise d'essai une certaine quantité d'iodure de potassium qui transforme le sel en iodure mercurique en partie dissous dans l'iodure de potassium en excès et de traiter ensuite ce mélange, à trois reprises, à demi-heure d'intervalle, par un gramme de zinc en limaille pur et par 10 cc. de solution d'acide sulfurique à 10 %. Après 24 heures tout le mercure s'est déposé sur le zinc en formant un amalgame de zinc pauvre en mercure. Cet amalgame lavé et attaqué par l'acide chlorhydrique, abandonne le zinc à l'acide et laisse le mer-

(1) *Journal de Pharm. et de Chimie*, 1899, t. X, p. 537.

(2) *Annales de Chimie analyt.*, 1918; *Bull. de Soc. chimique*, 20 avril 1920 et juillet 1920.

cure sous la forme d'un globule qu'on pèse après dessiccation.

M. François a tenté d'appliquer cette méthode à l'analyse des composés organiques. Il a constaté tout d'abord que ces composés n'étaient pas transformés par l'iodure de potassium en iodure mercurique et que l'insolubilité de quelques-uns créait une importante difficulté.

Comme cette insolubilité était l'obstacle principal à l'application de cette méthode générale, l'auteur a modifié son procédé: l'eau a été remplacée par l'alcool fort, ce qui a déterminé la suppression de l'iodure de potassium insoluble dans l'alcool, et en dernier lieu, l'acide sulfurique remplacé par l'acide chlorhydrique à cause de la solubilité du chlorure de zinc dans les liqueurs alcooliques. Grâce à ces modifications, l'auteur affirme qu'il a obtenu de bons résultats.

Les dernières expériences de M. François l'ont amené à employer, au lieu d'alcool seul, un mélange d'acide chlorhydrique, d'alcool et d'éther qui lui a donné entière satisfaction (1).

Dans l'ensemble des méthodes de dosage qui titrent le mercure à l'état de métal libre, il importe de citer enfin la méthode électrolytique qui est facile et rigoureuse et qui n'est applicable qu'après la destruction totale de la matière organique.

C'est l'appareil Riche qui est employé d'ordinaire.

M. Barthe, dans une communication au Congrès international de chimie appliquée (2) a donné tous les détails de cette opération. Le mercure est recueilli sur une électrode en or. On peut en apprécier la quantité soit en pe-

(1) *Bull. Société Chimique*, avril 1920.

(2) *Bull. de Pharm. de Bordeaux*, 1903, p. 266, et 1912, p. 337.

sant l'électrode préalablement tarée, soit en traitant le mercure sur la cathode elle-même par l'iode et comparant le biiodure ainsi formé à des teintes types.

II. MÉTHODES DE DOSAGE BASÉES SUR LA TRANSFORMATION DU MERCURE EN SULFURE ET PESÉE DE CE SULFURE. — Les méthodes basées sur la précipitation du mercure à l'état de sulfure sont des méthodes très précises. Dans leur application au dosage des composés organo-métalliques, elles exigent, d'une façon absolue, la destruction préalable de la matière organique et les procédés qui ont essayé d'éviter l'inconvénient (inconvénient assez léger somme toute) de cette destruction ne donnent pas des résultats suffisamment exacts (voir plus loin).

On a proposé divers modes opératoires :

a) Rupp (1) indique à propos du salicylate de mercure, de dissoudre à chaud, 0,30 de ce sel dans le chlorure de sodium en solution à 10 %, d'étendre à 400 cc. et de faire passer à chaud le gaz sulfhydrique pendant une heure et demie. D'après cet auteur tout le mercure passerait ainsi à l'état de sulfure.

b) La Pharmacopée suisse (2) traite le salicylate de mercure par l'acide azotique, puis par l'acide chlorhydrique au bain-marie afin de détruire la masse organique. Le liquide qui en résulte, devenu soluble dans l'eau et acidifié par l'acide chlorhydrique cède facilement son mercure à l'hydrogène sulfuré pour donner un précipité de sulfure de mercure.

c) Enfin M. Lajoux, après avoir démontré que la méthode de Rupp était défectueuse propose un procédé tout

(1) *Archiv. der Pharmazie*, 1901, p. 114, d'après le *Journal de Pharm. et de Chimie*, t. XIV, 1901, p. 76.

(2) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1913, p. 562, t. VIII.

à fait spécial de dosage par l'hydrogène sulfuré du salicylate de mercure basique. Ce procédé, très élégant, est basé sur la grande affinité du cyanogène pour le mercure (1).

L'auteur indique de placer 0,25 environ de salicylate dans un verre de Bohême avec 1 gr. 50 de cyanure de potassium pur et 25 cc. d'eau. On obtient une solution parfaite qu'on porte à l'ébullition pendant quelques minutes et qu'on sursature ensuite par l'acide chlorhydrique afin de décomposer le cyanure de mercure formé. La solution obtenue est portée à 200 cc. environ avec de l'eau distillée et soumise alors à l'action de l'hydrogène sulfuré, en maintenant la température au voisinage de l'ébullition. D'après M. Lajoux, en quelques minutes, tout le mercure serait passé à l'état de sulfure de mercure noir.

Critique générale des méthodes pondérales

Les méthodes pondérales sont indéniablement les méthodes de choix et elles exigent, d'une façon générale, la décomposition préalable de la matière organique. Elles ont l'avantage principal de s'appliquer à la plupart des composés, mais l'inconvénient d'être longues et minutieuses.

Les réducteurs précipitent facilement le mercure à chaud, après décomposition de la molécule organique ; mais il est extrêmement difficile ensuite d'agglomérer le mercure qui, malgré tout, entraîne toujours avec lui une certaine quantité de matières organiques et aussi de le recueillir sans perte.

(1) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1917, t. XV, p. 241.

Ces méthodes de réduction sont réellement défectueuses en pratique et exigent des mains exceptionnellement exercées.

Le procédé François, qui demande plusieurs jours de manipulations délicates et qui présente les mêmes difficultés que les méthodes précédentes, n'est pas pratique pour le pharmacien.

Le procédé électrolytique de M. Barthe est beaucoup plus intéressant, mais l'application en sera peu fréquente dans les officines où l'appareil à électrolyse est rarement utilisé.

Aussi, sans conteste, les préférences du pharmacien au point de vue du dosage pondéral du mercure, doivent-elles aller vers les méthodes classiques au sulfure de mercure. Ce sont, d'ailleurs, parmi les méthodes de dosage, les seules presque générales.

Le procédé Rupp ne donne pas de bons résultats car la matière organique n'y est pas suffisamment désagrégée. Seul le sozoiodolate de mercure m'a donné des chiffres satisfaisants par ce mode opératoire.

Voici quelques chiffres obtenus par ce procédé :

PRODUIT ESSAYÉ	Prise d'essai	POIDS de HgS	TENEUR trouvée	TENEUR théorique
Hermophényl .	0 gr. 535	0 gr. 210	33,40 0/0	40,20 0/0
Salicylate basique	0 gr. 310	0 gr. 190	52,58 0/0	59,52 0/0
Sozoiodol. . . .	0 gr. 309	0 gr. 116	32,36 0/0	32,05 0/0

Quant au procédé Lajoux, qui passe par le cyanure de mercure et qui est exceptionnellement attrayant dès l'abord à cause de son élégante rapidité, il m'a toujours conduit à des résultats évidemment insuffisants bien que l'expérimentation de ce procédé ait été exécutée en suivant exactement les indications de l'auteur :

Afin d'éviter les éléments d'erreur possible, les précautions suivantes ont été prises: la quantité de cyanure de potassium ajoutée au composé mercuriel a toujours été calculée de façon à saturer largement le mercure théorique du composé essayé et la liqueur obtenue n'a jamais été soumise à l'action de l'hydrogène sulfuré avant que la solution n'ait été amenée à acidité nette par l'acide chlorhydrique c'est-à-dire avant que tout le cyanure de mercure formé n'ait été certainement transformé en bichlorure de mercure.

Le cyanure de mercure étant ainsi sans aucun doute entièrement décomposé, le métal a été précipité à l'état de sulfure, en faisant agir l'hydrogène sulfuré pendant demi-heure environ.

Les chiffres suivants donnés par la pesée du sulfure de mercure, après dessiccation ont tous été insuffisants, sauf pour le sozoiodolate:

PRODUIT ESSAYÉ	Prise d'essai	POIDS de HgS	TENEUR trouvée	TENEUR théorique
Salicylate basique (marque Allemande)	0 gr. 325	0 gr. 210	55.69 0/0	59.52 0/0
»	0 gr. 299	0 gr. 195	56.18 0/0	»
»	0 gr. 948	0 gr. 615	55.88 0/0	»
»	0 gr. 540	0 gr. 350	55.87 0/0	»
»	0 gr. 635	0 gr. 412	55.92 0/0	»
Salicylate basique (sans marque)	0 gr. 627	0 gr. 412	56.61 0/0	»
»	0 gr. 570	0 gr. 372	56.24 0/0	»
Hermophényl (Lumière)	0 gr. 182	0 gr. 077	36.42 0/0	40.20 0/0
»	0 gr. 313	0 gr. 132	36.10 0/0	»
Salicylarsinate. (Billaut)	0 gr. 525	0 gr. 453	25.18 0/0	38.40 0/0
Sozoiodolate. . .	0 gr. 800	0 gr. 293	31.50 0/0	32.05 0/0
»	0 gr. 565	0 gr. 205	31.27 0/0	32.05 0/0
Salicylarsinate. .	0 gr. 410	0 gr. 120	25.21 0/0	38.40 0/0

TECHNIQUE PROPOSÉE POUR LE DOSAGE DU MERCURE
PAR PESÉE DE SON SULFURE

A peu près tous les résultats obtenus par l'emploi des méthodes de pesée énumérées ci-dessus s'étant montrés inférieurs aux chiffres théoriques, et mes recherches personnelles m'ayant assuré en outre que la méthode de désagrégation de la molécule organique par l'acide sulfurique indiquée par Lajoux pour le dosage du mercure dans le salicylate basique était la seule vraiment convenable, je me suis arrêté à la technique ci-après qui donne d'excellents résultats et qu'il convient par suite de proposer au praticien :

On prend 0 gr. 20 à 0 gr. 30 du composé organique à analyser ; on le décompose d'une façon rigoureuse par 10 cc. d'acide sulfurique pur à 66° B. dont on prolonge l'action pendant vingt minutes environ au bain-marie bouillant, en surveillant que l'acide agisse en tous points.

On dissout ensuite le tout dans 250 cc. environ d'eau distillée bouillie.

Avant de soumettre ce liquide à l'action de l'hydrogène sulfuré, il faut le ramener à une acidité moindre en saturant partiellement l'excès d'acide sulfurique par de la lessive de soude.

La liqueur est alors placée sous un courant de gaz sulfhydrique pendant demi-heure environ.

Le précipité de sulfure de mercure noir obtenu est recueilli, lavé à l'eau distillée bouillie et desséché à l'étuve à 110° jusqu'à poids constant.

D'après le poids de ce sulfure, j'ai été conduit aux résultats très satisfaisants que voici :

PRODUIT ESSAYÉ	Prise d'essai	POIDS de HgS	TENEUR trouvée	TENEUR théorique
Salicylate basique (marque allemande)	0 gr. 375	0 gr. 260	59.73 0/0	59.52 0/0
»	0 gr. 440	0 gr. 304	59.54 0/0	59.52 0/0
»	0 gr. 569	0 gr. 391	59.34 0/0	»
Salicylate basique (sans marque)	0 gr. 705	0 gr. 474	57.95 0/0	»
Hermophényl . . (Lumière)	0 gr. 313	0 gr. 145	39.93 0/0	40.20 0/0
»	0 gr. 390	0 gr. 180	39.76 0/0	»
»	0 gr. 436	0 gr. 200	39.76 0/0	»
Salicylarsinate . (Billault)	0 gr. 465	0 gr. 219	40.43 0/0	38.46 0/0
Soziodol	0 gr. 490	0 gr. 180	31.65 0/0	32.05 0/0

Ces chiffres amènent donc à conclure que cette technique du dosage du mercure basée sur la transformation en sulfure et pesée après destruction de la matière organique par l'acide sulfurique pur est une méthode de choix particulièrement simple et qui doit être fortement recommandée.

L'acide sulfurique au bain-marie bouillant pendant 20 minutes ne désagrège pas suffisamment la molécule énesol.

Pour ce composé, il conviendra de faire agir l'acide sulfurique au bain de sable pendant un temps assez prolongé et de compléter enfin l'oxydation de la matière organique par quelques gouttes d'acide azotique pur.

Mais, pour ce produit, les dosages par l'hydrogène sulfuré seront toujours faussés à cause de la présence de l'arsenic dans la molécule.

B. — Examen des Méthodes volumétriques

Les méthodes volumétriques pourront rendre, dans l'analyse des composés mercuriels organiques, les services les plus intéressants.

Leur facilité d'exécution, les courtes manipulations qu'elles exigent, leur rapidité en un mot, leur donnent une valeur très appréciable.

Certaines d'entre elles m'ont donné pleine satisfaction. On verra plus loin que les solutions titrées courantes, dont un pharmacien qui s'occupe tant soit peu d'analyses médicales, a son laboratoire fourni, seront suffisantes et par conséquent que l'application de certains de ces procédés ne provoquera presque pas de dérangement pour lui.

Quelques-unes de ces méthodes volumétriques ont été signalées à l'occasion du dosage des produits chimiques eux-mêmes; certaines autres au sujet du dosage du mercure dans des liquides biologiques. Elles sont loin d'être toutes également pratiques, mais certaines sont particulièrement dignes d'intérêt.

Nous signalerons les principales, en faisant la critique de chacune, toujours du point de vue de la pratique officielle :

a) Rimini (1) a proposé un dosage du mercure basé sur le fait que cet élément décompose le sulfate d'hydrazine, en présence de potasse et libère une quantité déterminée d'azote qu'on peut mesurer. Le mercure doit être préala-

(1) *Bull. de la Soc. Chimique*, t. XXXII, 1904, p. 829, et t. XXXIV, 1905, p. 767.

blement amené à l'état minéral maximum. La réaction qui se produit dans cette opération est la suivante:



C'est une méthode d'un intérêt moyen car le recueillement d'un gaz demande toujours certaines précautions et exige ensuite d'indispensables corrections.

b) Un dosage volumétrique particulier a été préconisé par le docteur Archetti (1). Le principe est basé sur ces observations classiques que l'ammoniaque, ajoutée à une solution de sublimé, donne un précipité blanc de chloramide de mercure et que l'ammoniaque rougit la phénolphtaléine.

L'auteur indique que la coloration rouge de la phthaléine n'apparaît que lorsque tout le mercure est précipité et il établit les calculs d'après la réaction suivante:



M. Bressanin a critiqué (2) cette méthode et a proposé de mettre en contact le mercure minéral et une solution décimale d'ammoniaque en excès, excès que l'on titre après réaction et dont on déduit le mercure.

La méthode primordiale et sa modification ne donnent pas de meilleurs résultats l'une que l'autre: la phénolphtaléine n'est pas le témoin de choix pour l'ammoniaque et le précipité blanc gêne énormément; les résultats que j'ai obtenus ont toujours été erronés.

c) Il existe aussi un dosage volumétrique du mercure (à l'état de bichlorure) par le bichromate de potasse qui a

(1) *Nouveaux Remèdes*, 1901, p. 120.

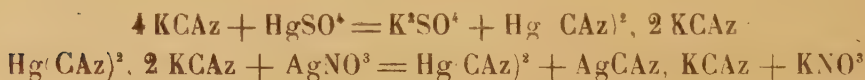
(2) *Revue Chimie analyt.*, 1910, p. 413.

été proposé par Litterscheid (1). On additionne un volume déterminé de solution mercurielle d'un volume déterminé de solution de bichromate de potasse à 4,90 par litre. On amène à alcalinité en ajoutant goutte à goutte de l'ammoniaque à 10 %. Après six heures de contact et sur un volume déterminé de liquide filtré, on titre le bichromate qui n'a pas réagi. Pour cela on ajoute un petit excès d'acide sulfurique et d'iodure de potassium. On détermine enfin par l'hyposulfite la proportion d'iode libéré par le bichromate. L'auteur note que 1 cc. de bichromate de potasse correspond à 0 gr. 0276 de mercure.

Aucune des méthodes volumétriques signalées ci-dessus ne présente d'intérêt pratique pour le pharmacien.

d) Celle qui suit est de beaucoup plus intéressante car elle est presque générale et donne d'excellents résultats. Elle convient parfaitement à un laboratoire de clientèle car les solutions pour le dosage de l'acide urique urinaire que tout pharmacien doit posséder, sont exactement utilisables.

C'est la *méthode cyanoargentimétrique de Denigès* (2), qui est basée sur les réactions suivantes :



Cette méthode exige, comme les précédentes, la destruction préalable de la matière organique, mais, grâce au procédé si pratique de désagrégation moléculaire par l'acide sulfurique pur qui a été décrit plus haut, cette destruction

(1) *Archiv. der Pharm.*, 1903; d'après *Nouv. Remèdes*, 1903, p. 473, et *Revue de Chimie analyt.*, 1904, p. 187.

(2) *Bull. Soc. de Pharm. de Bordeaux*, mai 1896.

est extrêmement rapide et dans moins d'une demi-heure décomposition de la masse organique et dosage sont très exactement exécutés.

M. Lajoux dans l'exposé de ses recherches sur les procédés de dosage du mercure dans le salicylate basique, affirme que le titrage cyanométrique de Denigès vaut moins que sa méthode au cyanure de mercure puisque la désagrégation de la matière organique, dit-il, demande des précautions et des mains exercées (1).

Cette affirmation ne paraît pas pleinement justifiée et la méthode Denigès, après destruction de la molécule organique par l'acide sulfurique, a toujours fourni des résultats excellents.

Voici un mode opératoire qui donne pleine satisfaction :

0 gramme 25 de substance organo-métallique sont additionnés de 5 cc. environ d'acide sulfurique pur à 66°. Le tout est placé au bain-marie bouillant pendant vingt minutes en faisant en sorte que l'acide sulfurique agisse sur toutes les parties du composé c'est-à-dire en mélangeant intimement à plusieurs reprises avec un agitateur en verre. Après ces vingt minutes, le composé est entièrement désagrégé, et le tout est devenu soluble dans l'eau distillée. On porte à un volume déterminé (par exemple aux proportions de 0 gr. 10 pour 10 cc.) dont on prend 10 cc. auxquels on applique alors exactement la méthode classique.

Pour cela on ajoute à la solution du composé, 10 cc. de solution décimale de cyanure de potassium, puis suffisamment d'ammoniaque pour amener à réaction alcaline nette (cela mérite d'être souligné, à cause de la forte acidité du milieu) et enfin X gouttes de la solution d'iodure de potassium à 20 %.

(1) *Journal de Pharm. et de Chimie*, 1917, t. XV, p. 241.

On titre alors la quantité de cyanure qui ne s'est pas combinée au mercure et qui est par conséquent restée en excès, par la solution décimale de nitrate d'argent qui correspond volume à volume à la solution de cyanure de potassium.

On en déduit facilement le mercure que contenaient les 10 centim. cubes de solution mercurielle après avoir exécuté sur le nombre de centimètres cubes de solution argentine employés les corrections indiquées par Denigès (1), corrections dues à ce fait que la double décomposition entre le cyanure mercurico-potassique et l'azotate d'argent n'est jamais aussi complète que ne l'indique l'équation.

Cette méthode s'applique exactement au salicylate basique, à l'hermophényl, au salicylarsinate pour lesquels les résultats ont toujours été très satisfaisants.

Une condition *sine qua non* est que le sel mercuriel résultant de la désagrégation organique soit au maximum.

Voici quelques résultats probants obtenus par la méthode de Denigès après décomposition par l'acide sulfurique :

(1) *Précis de Chimie analytique*, 1907, p. 659.

PRODUIT ESSAYÉ	Prise d'essai en contact avec 10cc. sol. CAZK N/10	Nombre de cc. de sol. de No ³ Ag N/10 pour opales- cence	TENEUR trouvée après cor- rection	TENEUR théorique
Hermophényl . . . (Lumière)	0 gr. 099	7 cc. 9	40.60 0/0	40.20 0/0
»	0 gr. 194	5 cc. 9	40.51 0/0	40.20 0/0
»	0 gr. 208	5 cc. 6	40.57 0/0	»
Salicylate basique (marque allemande)	0 gr. 074	7 cc. 7	59.67 0/0	59.52 0/0
»	0 gr. 110	6 cc. 6	59.27 0/0	»
»	0 gr. 110	6 cc. 6	59.27 0/0	»
Salicylarsinate . . (Billault)	0 gr. 045	9 cc. 1	38.40 0/0	38.46 0/0
«	0 gr. 045	9 cc. 1	38.40 0/0	38.46 0/0
Sozoiodol.	0 gr. 400	7 cc. 9	40.32 0/0	32.05 0/0
»	0 gr. 400	7 cc. 9	40.32 0/0	32.05 0/0
Salicylate basique (sans marque)	0 gr. 069	7 cc. 9	58.26 0/0	59.52 0/0

Sauf pour le sozoiodol, ces chiffres correspondent bien à la teneur théorique en mercure de ces divers produits.

Le sozoiodol, à cause de l'iode de sa molécule, donne des chiffres trop élevés, ce qui peut amener à penser que les composés halogénés des mercurophénols ne doivent pas être dosés par ce procédé qui reste excellent pour les corps non halogénés.

L'expérimentation de la méthode Denigès sur les composés mercuriels eux-mêmes sans destruction préalable de la matière organique avait donné des résultats extrêmement faibles tels que par exemple 15,72 % et 14,91 % de Hg par l'Hermophényl.

Il importe particulièrement dans l'application de cette méthode, de ne pas verser le moindre dixième de centimè-

tre cube de nitrate d'argent, en excès, car cette erreur en excès se multiplie gravement par le calcul.

e) MM. Rupp et Noell (1) dosent le mercure volumétrique par les sulfocyanures alcalins.

Ces auteurs indiquent de détruire d'abord la matière organique par l'acide sulfurique concentré en présence de sulfate de potassium et terminent la destruction par quelques cristaux de sulfate de manganèse. Le liquide limpide et incolore est additionné d'alun de fer, comme indicateur et traité par une solution décimale de sulfocyanure de potassium, en agitant, jusqu'à coloration brun rougeâtre de sulfocyanure de fer.

Il se produit la réaction suivante, base du calcul :



D'après les auteurs, 1 cc. de solution de sulfocyanure correspond à 0,010 de mercure.

Cette méthode paraît devoir présenter les mêmes avantages que la méthode cyanométrique.

f) M. W. Robertson a proposé un procédé particulier au sulfocyanure (2). Il indique d'ajouter à la solution mercurielle, exempte de chlorures, une solution de sulfocyanure d'ammonium décimale et un excès d'une solution de sulfate de zinc. Il se forme un précipité de sulfocyanure double de zinc et de mercure $[\text{Zn Hg } (\text{C'AzS})^4]$ qu'on recueille sur un filtre et qu'on lave avec une solution diluée de sulfate de zinc. Le filtrat est traité par 10 cc. de

(1) *Ueber die Bestimmung des Quecksilbers in Organischen Verbindungen*. *Archiv. de Pharm.*, t. CCXLIII, p. 1, d'après le *Bull. Soc. Chimique*, 1905, p. 1055, et *Revue de Chimie analyt.*, 1905, p. 248.

(2) *Revue Chimie analyt.*, 1907, p. 457.

solution décimale de nitrate d'argent et l'excès d'argent titré par une solution décimale de sulfocyanure. Dans ce cas, chaque centimètre cube de solution de sulfocyanure employé équivaut à 0,005 de mercure.

g) Toutes les méthodes précédentes ont exigé absolument la décomposition de la matière organique.

Or il existe un procédé de dosage qui ne demande pas au préalable la destruction organique. C'est le *procédé à l'iode de Dimroth* proposé par Rupp (1) qui est très simple. Il est regrettable que ce procédé ne soit pas général, mais, même ne s'appliquant pas à tous les composés, il convient de le souligner tant il est simple et exact.

En voici les détails: on prend un poids déterminé de composé mercuriel qu'on dissout dans l'eau distillée ou dans une solution de soudé étendue. On acidule ensuite par l'acide acétique dilué, puis on ajoute une quantité connue d'iode décimale et abandonne le tout pendant trois heures à l'obscurité dans un récipient fermé qu'on agite de temps en temps.

Le dosage par l'hyposulfite de soude décimale de l'iode resté libre, indique, par différence, l'iode passé à l'état de biiodure de mercure et par suite le mercure métal que contenait le poids connu de composé.

Ce procédé m'a donné d'excellents résultats avec l'hermophényl et le salicylate basique. Il ne convient pas au soziodol, ni à l'énésol même après décomposition de la matière organique.

(1) *Archiv. der Pharm.*, 1901, p. 114; *Journal de Pharmacie et de chimie*, 1901, t. XIV, p. 76, et 1913, t. VIII, p. 562.

PRODUIT ESSAYÉ	PRISE d'essai	Iode entré en combinaison	Teneur en Hg trouvée	TENEUR théorique
Hermophényl (Lumière)	0 gr. 206	0 gr. 106	40,29 0/0	40,20 0/0
»	0 gr. 296	0 gr. 1534	40,54 0/0	» -
»	0 gr. 091	0 gr. 0469	40,54 0/0	»
Salicylate basique (marque allemande)	0 gr. 2996	0 gr. 2388	60,20 0/0	59,52 0/0
»	0 gr. 265	0 gr. 2032	60,33 0/0	59,52 0/0

Tandis qu'avec l'hermophényl l'addition d'iode laisse le mélange limpide, avec le salicylate basique il se produit sur le champ un trouble qui ne disparaît pas et qui gêne un peu l'appréciation du virage, ce qui explique l'erreur par excès que montré, pour ce produit, le tableau ci-dessus. Avec le sozoidol et l'énésol l'addition d'iode produit un précipité tellement volumineux qu'il est impossible d'appliquer la méthode.

h) On a indiqué récemment (1) une méthode volumétrique de dosage du mercure par l'iode qui diffère un peu par le mode opératoire de la précédente et que l'on dit satisfaisante:

La matière à titrer pulvérisée (0 gr. 25 à 0,50) est attaquée par 5 cc. de SO^4H^2 concentré dans un ballon muni d'un bouchon à deux trous par l'un desquels passe un entonnoir à robinet et par l'autre un tube recourbé relié à un tube de Peligot plongé dans l'eau froide et contenant 10 cc. d'eau distillée.

On porte le ballon à 50°-60° puis on y introduit 1 cc.

(1) A. Wœber. *Z. Angew. Chem.*, 1920, t. XXXIII, n° 22, p. 63, 16 mars, d'après *Chimie et Industrie*, 2 février 1921, p. 160.

environ de perhydrol goutte à goutte par le tube à robinet, en agitant. On chauffe ensuite jusqu'à décoloration. Après refroidissement, on ajoute 10 cc. d'eau puis 1 gr. de chlorure de sodium. On neutralise par addition de lessive de soude et on transvase le tout, ainsi que le contenu du tube de Peligot dans une fiole de 100 cc.

On précipite alors le mercure à l'état métallique par le formol; on acidifie ensuite par l'acide acétique, on ajoute de l'iodure de potassium puis une solution titrée d'iode en excès qui redissout le mercure à l'état d'iodomercurate de potassium.

L'iode en excès est titré par l'hyposulfite.

CONCLUSION GÉNÉRALE SUR L'EMPLOI DES PROCÉDÉS VOLUMÉTRIQUES. — L'étude ci-dessus de ces procédés volumétriques peut nous permettre de faire un choix.

Elle montre que certains ne donnent pas la précision voulue, tels ceux qui utilisent l'action du mercure sur le sulfate d'hydrazine ou sur l'ammoniaque et que d'autres exigent des solutions titrées assez peu courantes dans les laboratoires d'officines comme, par exemple, la solution de bichromate de potasse.

Mais cette étude montre, d'autre part, que deux de ces méthodes volumétriques doivent être spécialement mises en relief car elles conduisent à d'excellents résultats; ce sont:

1° La méthode cyanométrique de Denigès;

2° La méthode à l'iode de Dimroth.

Ces deux procédés de dosage sont très rapides; on doit recommander surtout le procédé Denigès qui peut s'appli-

quer à un grand nombre de composés, et qui utilise une réaction que les pharmaciens connaissent parfaitement et des solutions titrées qui se trouvent dans le laboratoire le plus modeste.

La méthode Dimroth à l'iode a l'avantage de ne pas exiger la destruction préalable de la matière organique, mais elle est moins générale que la précédente.

Aussi bien, d'ailleurs, le procédé Denigès que le procédé Dimroth sont très pratiques et méritent d'être retenus et appliqués.

C. -- Méthodes colorimétriques et méthodes néphélométriques

Deux méthodes peuvent être signalées, à titre documentaire, dans ce groupe.

Elles n'auraient un certain intérêt que pour un laboratoire qui aurait à exécuter souvent des titrages de cette catégorie de composés car la seule préparation des gammes-étalons qu'exigent ces procédés en éloignera à juste titre le pharmacien.

Ce ne sont pas d'ailleurs des procédés rigoureux par l'excès même de leur sensibilité. En effet, si les procédés néphélométriques sont très satisfaisantes, par exemple, dans des appréciations cliniques comme celles du dosage de l'albumine urinaire par diaphanométrie qu'on pratique journallement dans les laboratoires de chimie biologique, l'erreur d'appréciation individuelle des teintes ou des troubles n'est pas acceptable pour des dosages de principes actifs pharmaceutiques.

MÉTHODE COLORIMÉTRIQUE. — Cette méthode a été conseillée, à propos du dosage du mercure dans l'urine par

A. Heinzelmann (1). Le sel de mercure est traité, après destruction de la matière organique, par le chlore à l'état naissant, puis soumis un certain temps à l'action du zinc réducteur qui forme amalgame avec le mercure. Le zinc est alors lavé puis dissous dans l'acide chlorhydrique et cette solution chlorhydrique traitée enfin par l'eau sulfhydrique qui donne un brunissement de sulfure de mercure colloïdal comparable à des teintes types.

MÉTHODE DIAPHANOMÉTRIQUE. — M. Labat a proposé comme un procédé très sensible un dosage diaphanométrique du mercure par l'hydrosulfite sodico-zincique (2), qui est un réactif très sensible des sels de mercure en solution aqueuse, neutre ou ammoniacale. Il faut employer des solutions très diluées, dit l'auteur, qui ne contiennent pas une dose de métal supérieure à 15 milligrammes par litre, car, au-dessus, on a des louches trop intenses pour pouvoir être comparables. Il convient, que le réactif soit préparé sur le champ (voir plus haut sa préparation, chapitre des recherches qualitatives).

Il est indispensable aussi que la matière organique ait été détruite.

De l'examen des méthodes de dosage du mercure dans ses dérivés phénoliques, on peut tirer les considérations suivantes :

Les méthodes pondérales sont les plus rigoureuses et les plus générales, mais celles qui sont basées sur la réduction du mercure à l'état de métal libre réclament de mani-

(1) *Chem. Ztg*, 1911, p. 771, d'après *Nouveaux Remèdes*, 1912, t. XXIX, p. 22 et p. 94.

(2) *Bulletin de Pharm. de Bordeaux*, 1906, p. 164.

pulations longues et très délicates qui peuvent conduire à de fréquentes erreurs.

Les méthodes qui passent par le sulfure de mercure sont beaucoup plus simples, plus rapides et plus sûres et ce sont les seules, parmi les méthodes de pesée, qui doivent retenir le pharmacien. Pour obtenir des résultats sérieux par ces dernières méthodes, il convient de détruire préalablement la matière organique du composé à analyser par l'acide sulfurique pur à 66° B. qui est très efficace et dont l'emploi ne présente pas de difficultés. Seul l'énésol ne répond pas à ces méthodes de pesée du sulfure.

Afin d'éviter la longueur des méthodes de pesée on a proposé diverses méthodes volumétriques parmi lesquelles deux surtout doivent être spécialement retenues :

L'une, qui n'exige pas la décomposition organique préalable, la méthode à l'iode qui est exceptionnellement simple et qui est basée sur la grande affinité de l'iode pour le mercure. Cette méthode donne d'excellents résultats pour certains composés mais ne peut être appliquée aux produits qui contiennent de l'iode ou de l'arsenic dans leur molécule.

L'autre, qui est plus générale, mais qui réclame la destruction moléculaire du composé à doser ; c'est la méthode cyanoargentimétrique de Denigès. Ce procédé de dosage donne des résultats trop faibles lorsqu'on l'applique directement, sans désintégration organique, mais il est excellent quand la masse organique a été préalablement désagrégée.

Seuls les composés qui contiennent des halogènes dans leur molécule amènent à des résultats excessifs par action de ces halogènes sur le nitrate d'argent.

Certaines autres méthodes volumétriques pourraient

aussi donner des résultats satisfaisants, mais elles demandent des solutions titrées peu courantes comme, par exemple, la solution de bichromate de potasse, aussi ces procédés ne semblent pas devoir retenir l'attention du pharmacien pas plus que les dosages colorimétriques qui pèchent par excès de sensibilité et peuvent amener par suite à des erreurs individuelles d'appréciation.

RESUME ET CONCLUSIONS

Le groupe des composés phénoliques du mercure comprend un nombre assez important de produits dont certains ont pris une place intéressante dans la médication moderne qui justifie l'intérêt que nous avons apporté à cette étude.

Les phénolates de mercure, naphtolates, thymolates et surtout les dérivés sulfonés : hermophényl, sozoiolate, ainsi que les tannates, gallates et salicylates de mercure sont utilisés assez couramment par certains praticiens.

Leurs propriétés sont celles qu'on peut attendre de l'association de deux constituants dont les uns et les autres jouissent d'une action antiseptique incontestable.

Cette action antimicrobienne ou antifermentaire se trouve augmentée par la réunion des deux agents chimiques et la combinaison offre en outre ce précieux caractère qu'elle possède à l'égard des tissus une causticité et une toxicité très atténuées par rapport à celles des constituants. C'est là, la principale raison de la faveur qu'ils ont trouvée auprès du Corps médical.

Ceux d'entre eux qui sont solubles dans l'eau, tels que l'hermophényl, le salicylarsinate sont le plus souvent employés en injections hypodermiques et présentent, de l'avis des praticiens, des avantages sur les composés insolubles que l'on ne peut administrer que sous la forme d'é-

mulSIONS et auxquels on a reproché d'exposer le patient à une dangereuse accumulation de substances toxiques.

En raison de leur grande activité physiologique autant que parce que quelques-uns d'entre eux sont d'une conservation au moins incertaine et parce que ces produits sont presque toujours fournis au pharmacien par l'industrie, il est bon que le praticien puisse se rendre compte tant de leur bonne fabrication que de leur bon état de conservation.

Dans ce but j'ai passé en revue et réuni dans le travail ci-dessus les opérations d'analyse qualitative et quantitative qui ont été proposées par de nombreux auteurs pour ces produits.

Au point de vue qualitatif, l'hermophényl est le seul pour lequel on ait indiqué quelques caractères d'identité qui permettent de reconnaître rapidement sa nature. Pour les autres, on ne peut avoir recours qu'aux réactions classiques permettant de caractériser le mercure, opération qui le plus souvent ne pourra être pratiquée que sur le produit de la destruction de la molécule organo-minérale.

Parmi ces réactions celles qui emploient les réducteurs pour précipiter le mercure à l'état de liberté et celle de Denigès à l'iodure de mercureammonium applicables directement à ces composés sans destruction préalable, sont celles qu'il y a lieu de recommander.

Au point de vue quantitatif, j'ai effectué une série de recherches en vue d'établir le degré de précision, de commodité ou de généralité des diverses méthodes proposées par les auteurs.

Il résulte des opérations décrites dans le cours de ce travail que, parmi tous les procédés indiqués, trois se montrent à des titres divers particulièrement recommandables.

La méthode à l'iode a pour elle une rapidité d'exécu-

tion accompagnée d'une précision très suffisante pour qu'elle soit utilisée dans l'essai des corps pour lesquels son exactitude a été constatée. On a vu, en effet, qu'elle est inapplicable aux molécules contenant de l'iode ou de l'arsenic telles que le sozoiodol ou le salicylarsinate.

La méthode cyanoargentimétrique de Denigès précédée d'une destruction convenable de la matière organique, s'applique au titrage de tous les dérivés phénoliques du mercure, à l'exception de ceux contenant des halogènes. Par sa commodité d'exécution, sa rapidité et son exactitude elle s'impose dans tous les cas où la présence des éléments chlorés, bromés ou iodés ne s'opposera pas à son emploi.

Enfin, la méthode classique de dosage du mercure à l'état de sulfure mercurique combinée avec la destruction de la molécule organique par le procédé ci-dessous s'est montrée d'une exactitude complète de sorte que j'estime devoir la proposer pour l'essai rigoureux de n'importe quel composé mercuriel sauf dans le cas où la molécule organo-minérale contient de l'arsenic. On a vu par les résultats indiqués plus haut que la précipitation du mercure est modifiée, en effet, par la présence de l'arsenic de sorte que la méthode est à rejeter pour les composés qui en contiennent.

Pour la destruction de la matière organique, j'ai utilisé et étendu à l'ensemble des composés la méthode proposée par M. Dajoux à l'occasion des salicylates de mercure. Cette méthode consiste à détruire la matière organique par l'action de l'acide sulfurique qui réalise généralement en vingt minutes la désagrégation complète des composés phénoliques et amène le métal sous une forme facilement et complètement précipitable par l'hydrogène sulfuré.

Si, d'une façon générale, les produits livrés sous cachets

répondent bien à la composition élémentaire qui leur est attribuée, on a vu par les analyses ci-dessus et en particulier à l'occasion des salicylates de mercure qu'on peut trouver des différences notables qui justifient vis-à-vis de ces composés la surveillance que la loi exige du pharmacien pour les produits qui ne sont pas de sa fabrication.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRÈS. — *Pharm. Zeitschrift f. Russland*, t. XXVII, p. 265, 1888.
- ARCHETTI. — *Nouveaux Remèdes*, 1901, p. 120.
- BAMBERGER. — *D. ch. G.*, t. XXI, 1898, p. 2624.
- BAYER. — *D. R. P.*, 234-914.
- BARTHE. — *Bulletin de pharm. de Bordeaux*, 1903, p. 266, et 1912, p. 337.
- BERNARD (F. Howard). — *Journal of the Chem. Soc.*, t. LXXXVI, p. 293.
- BLUMENTHAL. — *Bioch. Zeitschrift*, 1911, p. 2911, p. 563, p. 1 et 5.
— *Bioch. Zeit.*, t. XXXIX, 1912, p. 50-58.
- BORIANI. — *Rivista clinica e terapeutica*, n° 6, 1886.
- BROUSSE et GAY. — *Académie des Sciences*, comptes rendus, CXVII, 1893.
- BRUGNATELLI. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1890, p. 367.
- CASTHELAZ. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1885, t. XII, p. 352.
- COIGNET. — *Lyon Médical*, juin 1904, p. 1168.
- DENIGÈS. — *Précis de Chimie analytique*.
— *Bulletin de pharm. de Bordeaux*, 1895, p. 354.
— *Bulletin de pharmacie de Bordeaux*, mai 1896.

- DÉSESQUELLE. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1894, t. XXIX, p. 227.
— *Idem.*, t. XXX, p. 220.
- DUCCINI. — *Gazz. Chim. italiana*, t. XLIII, 1913, p. 693.
- FOURNEAU et VILA. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1912, p. 433.
- FRANÇOIS. — *Annales de Chimie analytique*, 1918.
— *Bull. Soc. Chimique*, avril et juillet 1920.
- FRITZCHE. — *Vierteljahressch. f. Prakt. Pharm.*, 1909, p. 124.
- FROLOFF. — *Vratch.*, 1893, p. 601.
- GAMBERINI. — *Rivista italiana di terapia e igiene*, n° 3, 1886.
— *Rivista clinica e terapeutica*, n° 6, 1886.
- GAUTRELET. — *Nouveaux Remèdes*, 1897, t. XIII, p. 717.
— *Extrait des Communicat. à l'Acad. des Sc.*, 10 juillet 1899.
- HANTZSCH et AULD. — *D. Ch. G.*, t. XXXIX, 1906, p. 1105.
- HEINZELMANN. — *Chem. Ztg*, 1911, p. 771.
- HIRSCHMANN. — *Pharmaceut. Central.*, 1903, p. 921.
- HOFFMANN, LA ROCHE et Cie. — *Bull. Union Pharm.*, 1898, p. 119.
- JADASSOHN. — *Nouveaux Remèdes*, 1889, p. 32.
- KOLB et ARCHETTI. — *Chem. Ztg*, janvier et février 1901.
- KRANZFELD. — *Pharmaceut. Ztg f. Russland*, 1888, n° 41, p. 643.
- LABAT. — *Bulletin de pharm. de Bordeaux*, 1906, p. 164.
- LAJOUX. — *Journal de Pharm. et de Chimie*, 1903, t. XVII, p. 412.
— *Idem.*, 1915, t. XI, p. 279.
— *Idem.*, 1917, t. XV, p. 241.
- LEBLOND. — *Gazette hebd. de Médecine et de Chirurgie*, 12 juin 1885.

LITTERSCHIED. — *Archiv. der Pharm.*, 1903.

LOMBARDO. — *Apoth. Ztg*, 1908, p. 245.

LUMIÈRE et CHEVROTIER. — *Archives de la Médecine expérimentale*, mai 1901.

POLLAND. — *Osterr. Aerzte Ztg*, n° 9, 1910.

RIMINI. — *Bull. de la Soc. Chimique*, t. XXXII, 1904, p. 829.

— *Idem.*, t. XXXIV, 1905, p. 767.

ROBERTSON. — *Revue de Chimie analyt.*, 1907, p. 457.

RUPP. — *Archiv. der Pharmazie*, 1901, p. 114.

— *Idem.*, 1913, p. 562.

SALKOWSKI. — *Bioch. Zeitsch.*, t. LXI, 1914, p. 27.

SCHUMAKER et JUNG. — *Zeit. f. Analyt. Chem.*, 1900, p. 12.

SCHWIMMER. — *Pharm. Zeitschr. f. Russland*, 1896, n° 11, p. 168.

SIGALAS. — *Bulletin de pharm. de Bordeaux*, 1898, p. 52.

TROMMSDORF. — *Pharm. Zeit.*, XXXIII, p. 257.

— *Archiv. de Pharm.*, XXVI, p. 50.

VINCENT. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1899, t. X, p. 537.

WÆBER. — *Z. angew Chem.*, 1920, t. XXXIII, n° 22, p. 63.

YOUNG, WHITE et SWARTZ. — *Journal Amer. Med. Assoc.*, LXXIII, p. 1483, 1919.

Vu et bon à d'imprimer :
Montpellier, le 18 Mai 1921.

Le Président de la Thèse.

P.-J. TARBOURIECH.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 19 Mai 1921.

Le Doyen de la Faculté,

G. MASSOL.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 20 Mai 1921.

Le Recteur,

Signé : J. COULET.

